

(東京都)  
平成29年度 新型インフルエンザ等対策講習会

# 「医療機関に求められる 感染症危機管理」

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター  
呼吸器内科・国際感染症センター  
高崎 仁

# 危機管理を強く意識する最近の感染症

---

- 2017 中国の鳥インフルエンザA/H7N9
- 2016 長崎県対馬の日本脳炎
- 2016 関西空港の麻疹
- 2016 ジカウイルス（新生児水頭症）
- 2015 韓国のMERS 186人（36人死亡）
- 2015 国内発生のデング熱
- 2014 エボラ出血熱

# 急性呼吸器ウイルス感染症の脅威（最近20年）

---

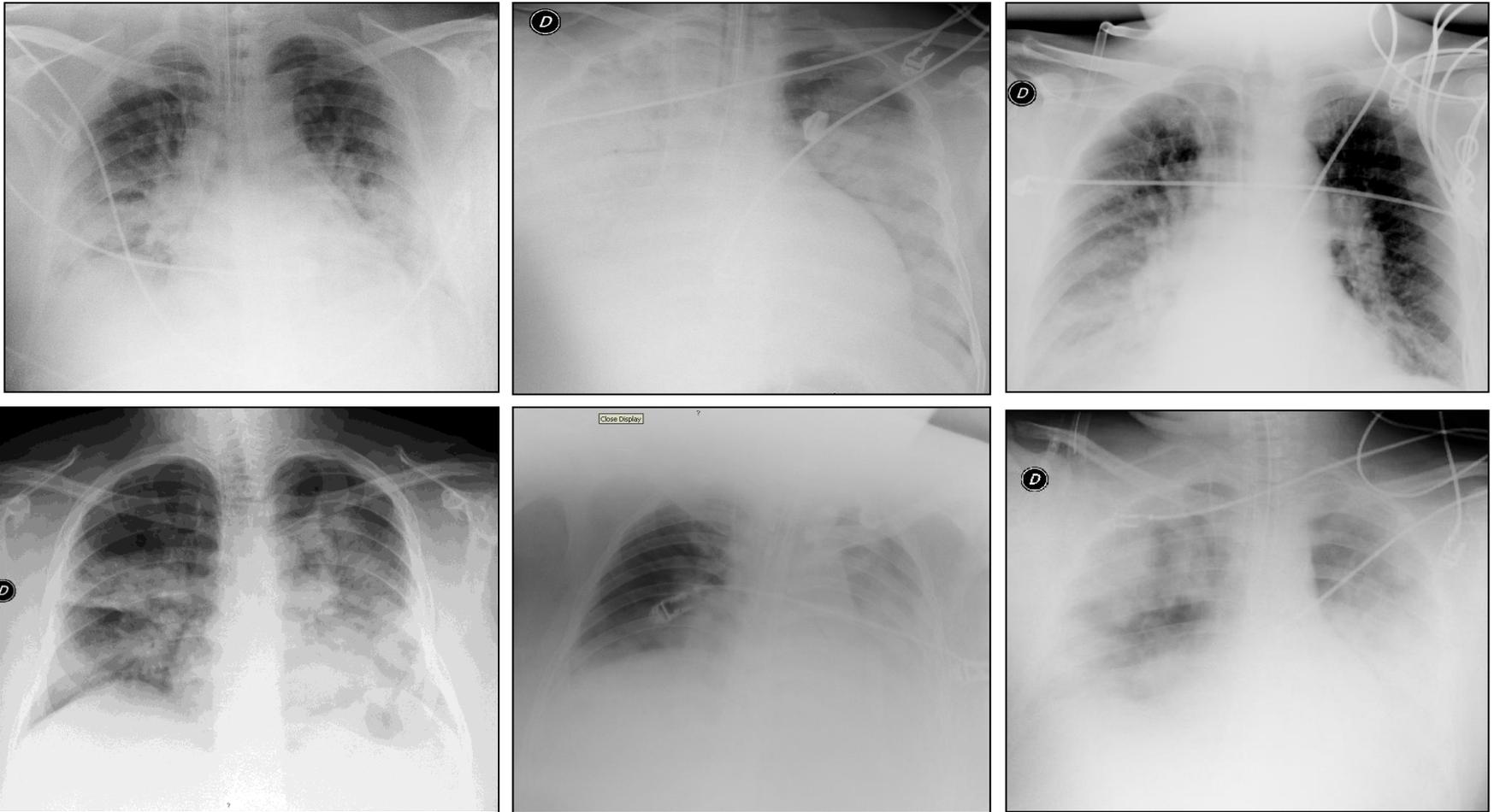
- 2016 中国の鳥インフルA/H7N9 高病原性への変異
- 2015 鳥インフルA/H5N6
- 2013 中国の鳥インフルA/H7N9
- 2012 MERS→韓国でOutbreak
- 2009 Pandemic H1N1（メキシコ、アメリカ）
- 2008 Oseltamivir 耐性H1N1→世界へ拡大
- 2004 鳥A/H5N1（ベトナム）→アジアへ
- 2003 SARS（中国）→世界へ 死者774名
- 1997 鳥A/H5N1（中国→香港）

# Pandemic H1N1 2009の胸部X線



メキシコ国立胸部疾患センターより提供

Instituto Nacional de Enfermedades (INER)



Rogelio Perez-Padilla, et.al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. NEJM.361(7).681-689.

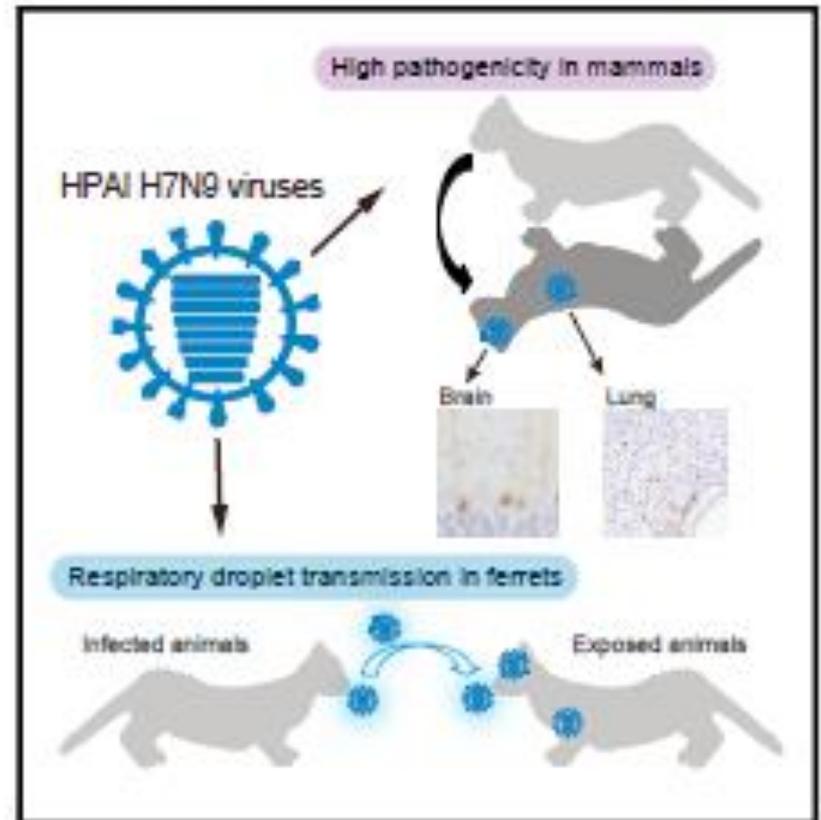
# H7N9 最近のトピックス

- 2016年末からのアウトブレイク
- 「低病原性」から「高病原性」へ
- 哺乳類で良く増殖
- 病原性も高い
- 飛沫感染の証明
- ノイラミニダーゼ耐性
- ファビピラビル感受性

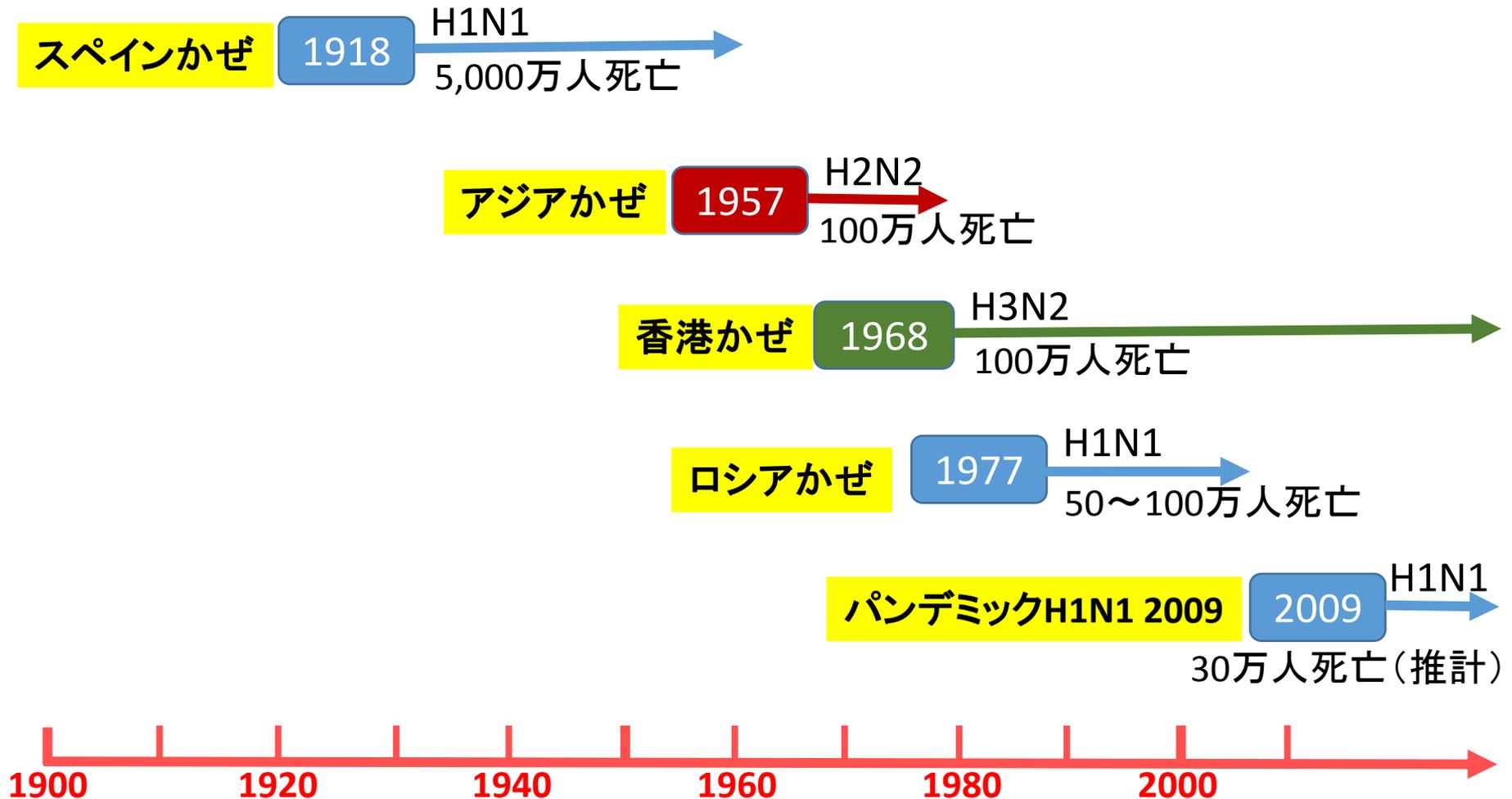
## Cell Host & Microbe

**A Highly Pathogenic Avian H7N9 Influenza Virus Isolated from A Human Is Lethal in Some Ferrets Infected via Respiratory Droplets**

Imai M, Kawaoka Y et al.



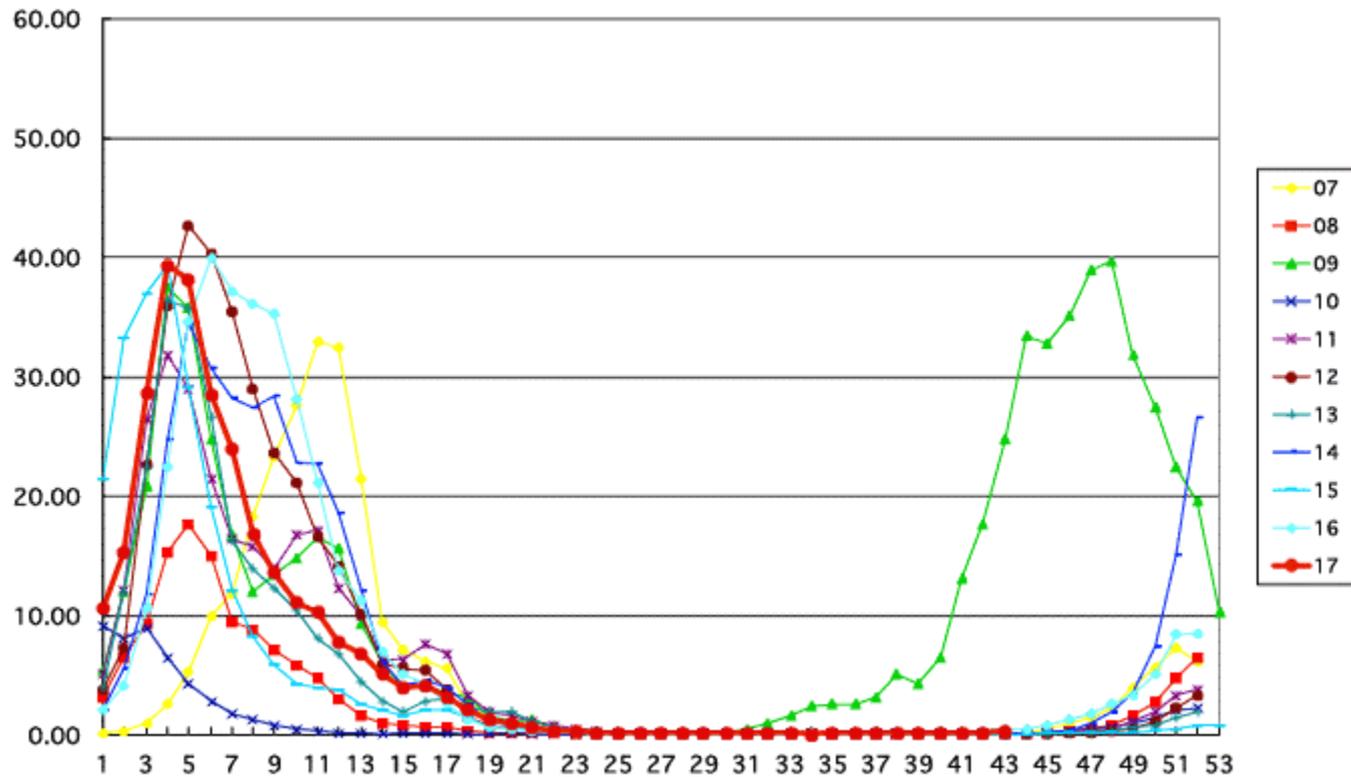
# 新型インフルエンザの歴史変遷



今後も、「新型」が生まれることになるだろう。

# インフルエンザ週報

過去10年間との比較グラフ（11/10更新）



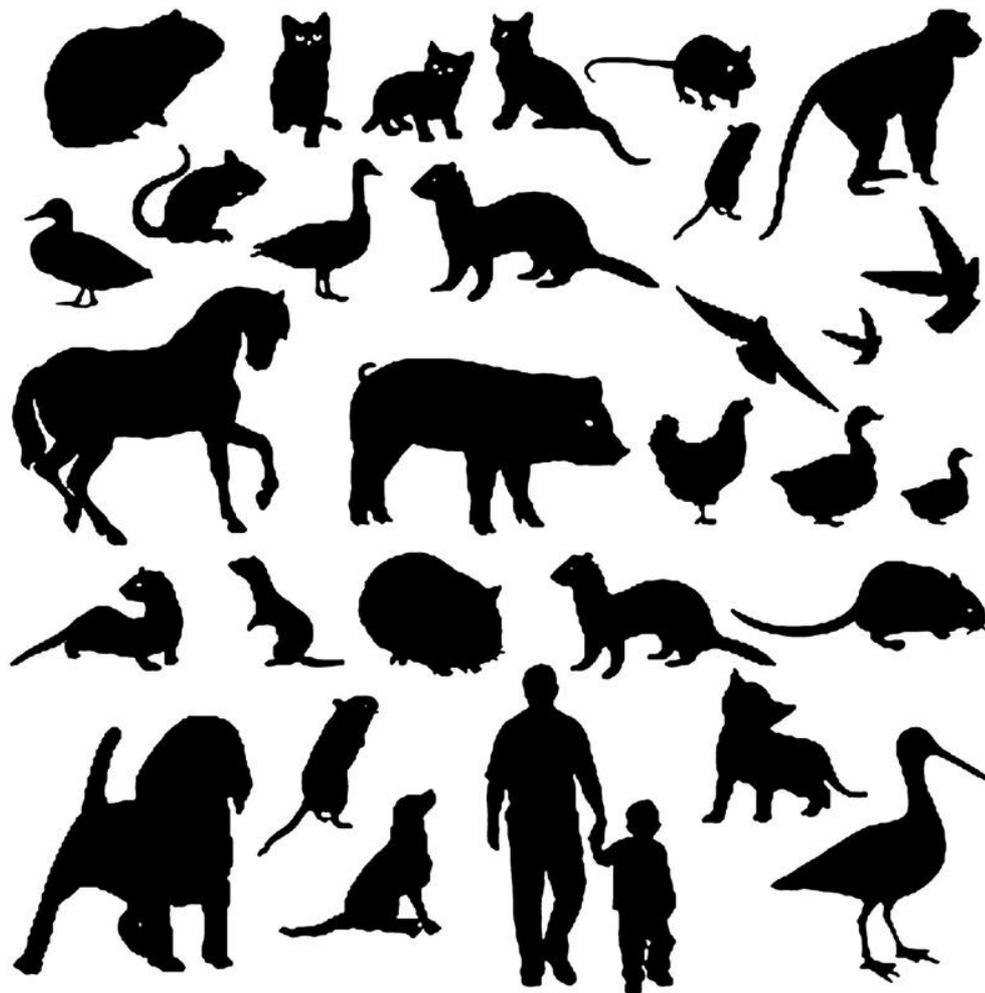
国立感染症研究所HPより

(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/813-idsc/map/130-flu-10year.html>) 7

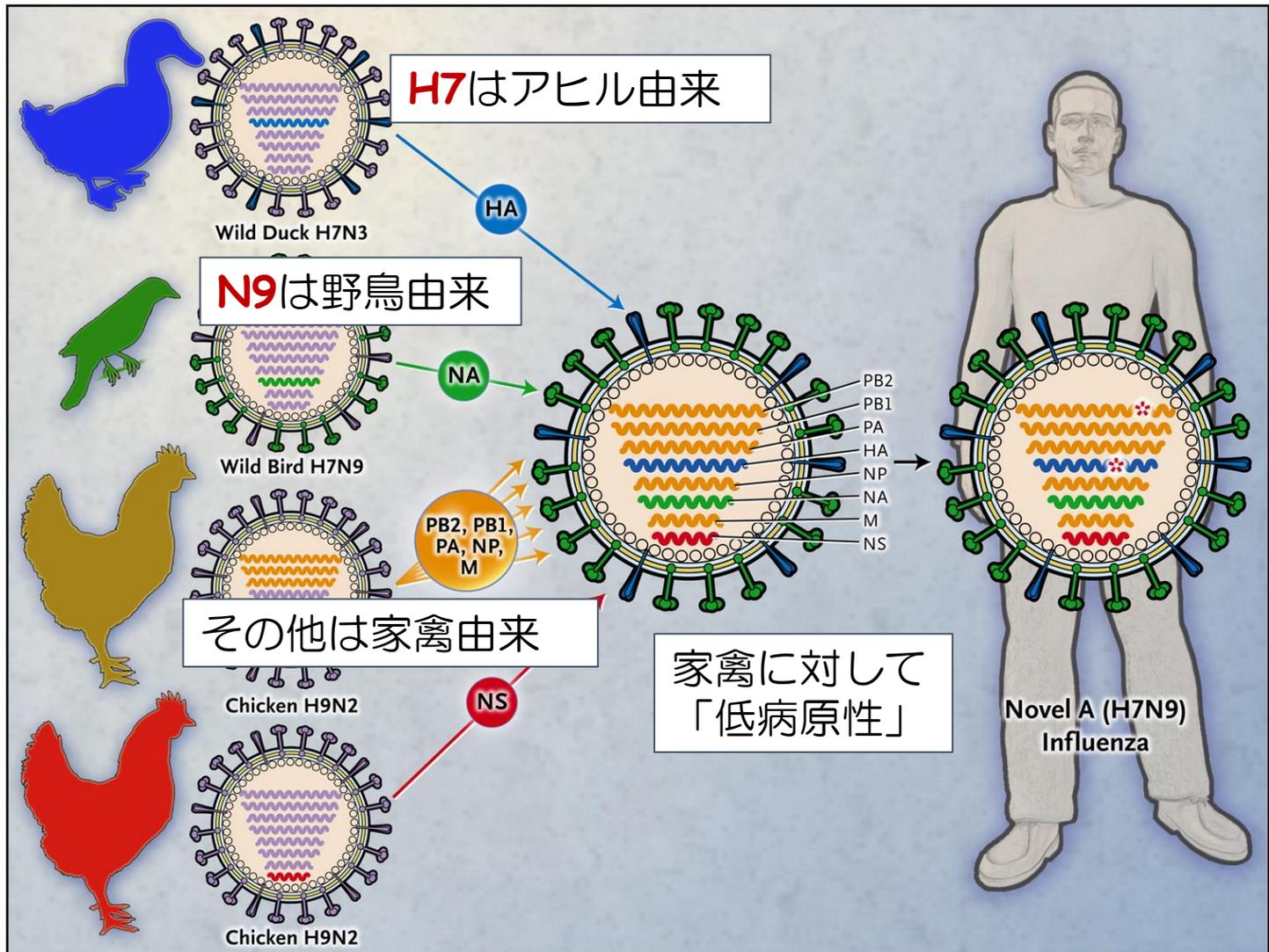
# インフルエンザAは人獣共通感染症

インフルエンザ（A型）は、ヒト以外にも多くの脊椎動物に感染・発病しうる点で、**人獣共通感染症（zoonosis）**である。

原則的には、各々の自然宿主に特化している

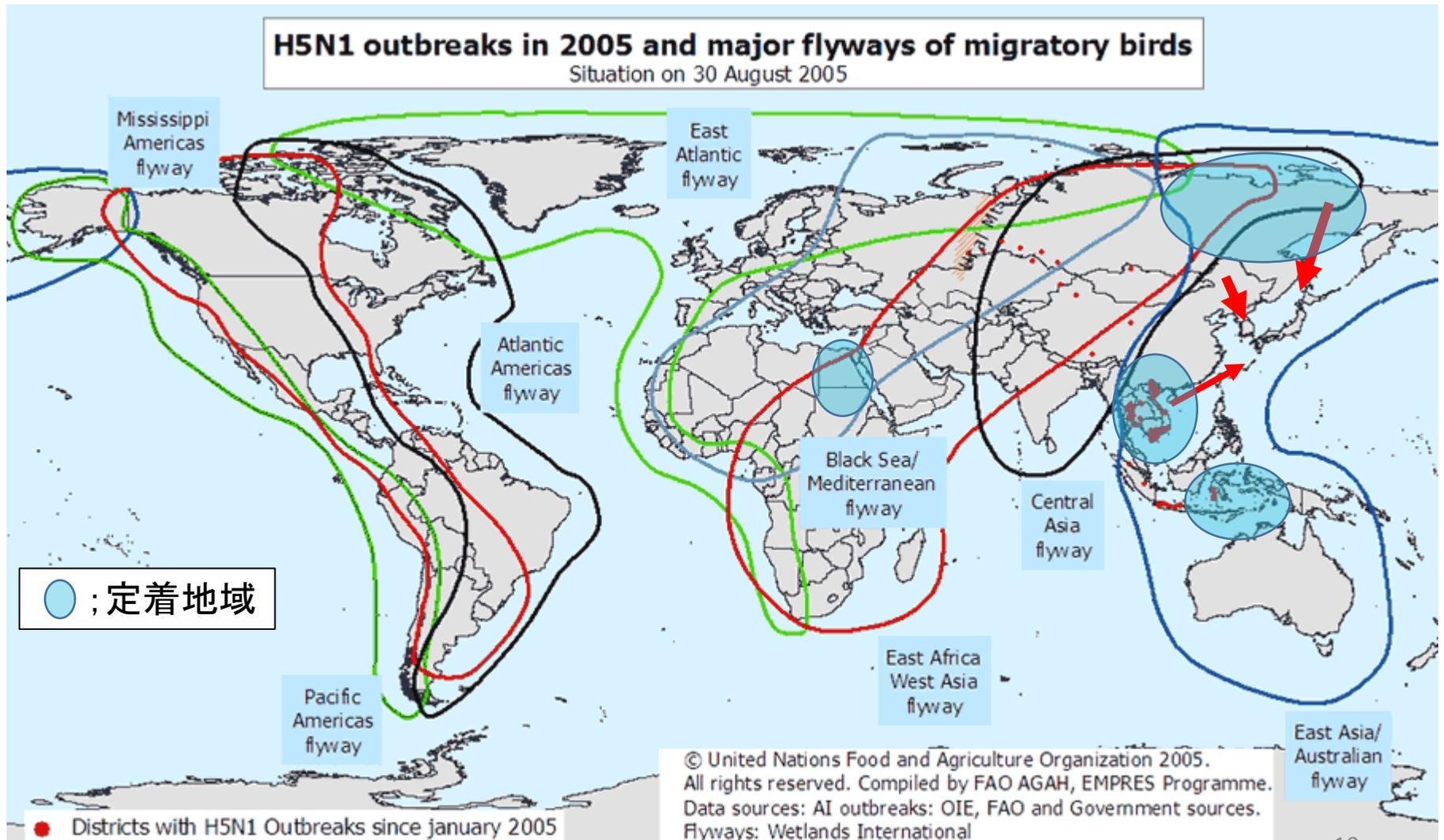


# Novel A(H7N9) Influenza の遺伝子構成



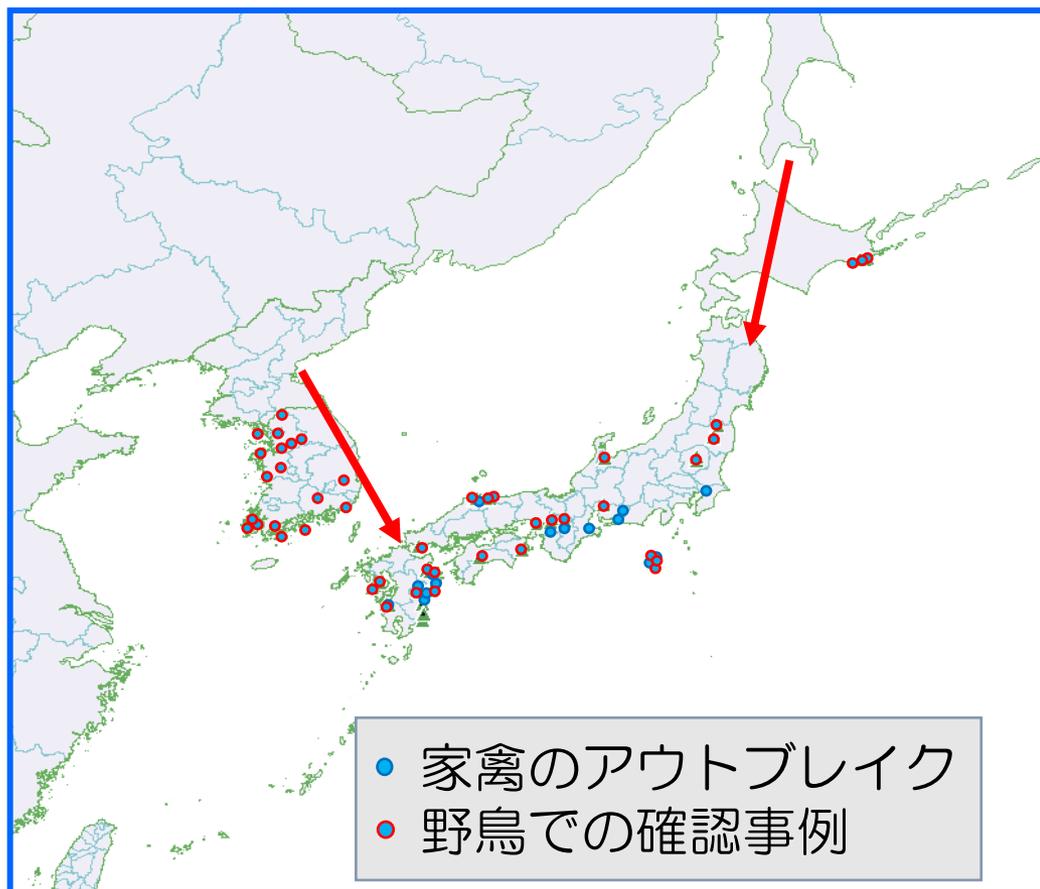
(Morens DM, et al. NEJM p1307009. Jun. 5, 2013)

# 渡り鳥の飛来ルート



# 日本の野鳥・家禽におけるH5N1報告

(2010～2011年)



## 家禽のアウトブレイク

全9県

宮崎、大分、鹿児島、他

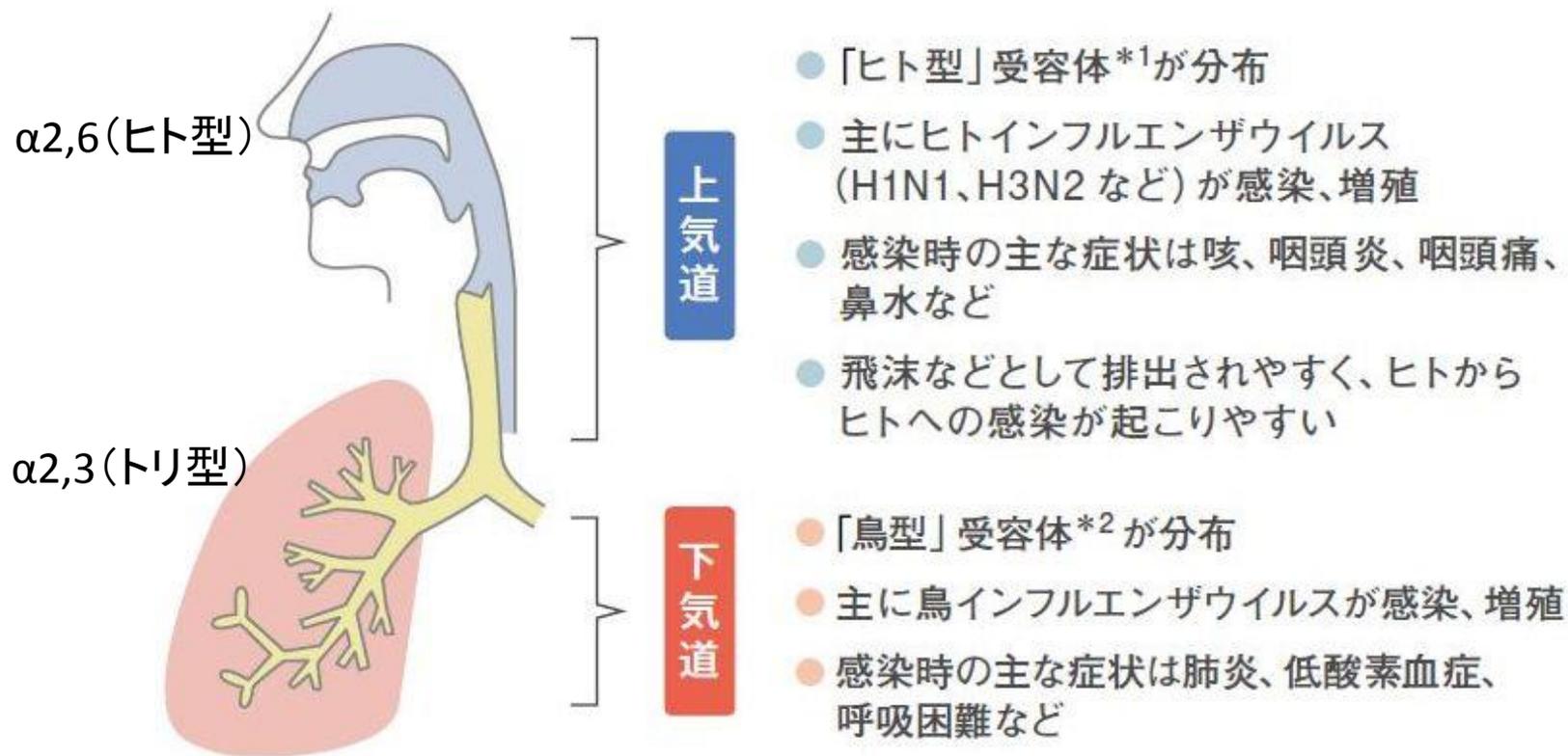
## 野鳥での確認事例

全16道府県

宮崎、大分、長崎、鹿児島、他

**H5N1ウイルスは、  
日本にも  
上陸している**

# ウイルスは体内のどこで増殖するか？

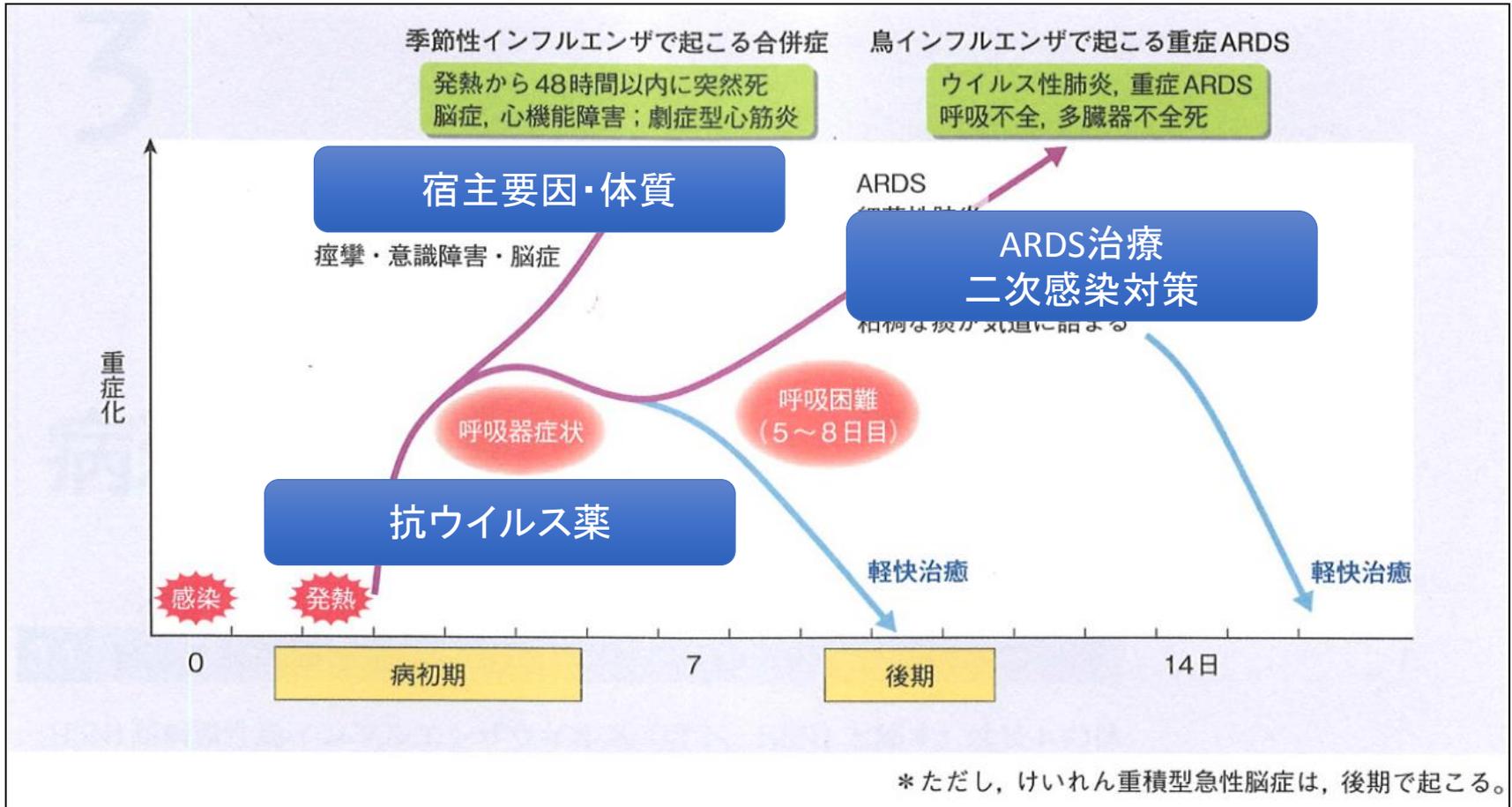


\*1：ヒトインフルエンザウイルスが認識する受容体

\*2：鳥インフルエンザウイルスが認識する受容体

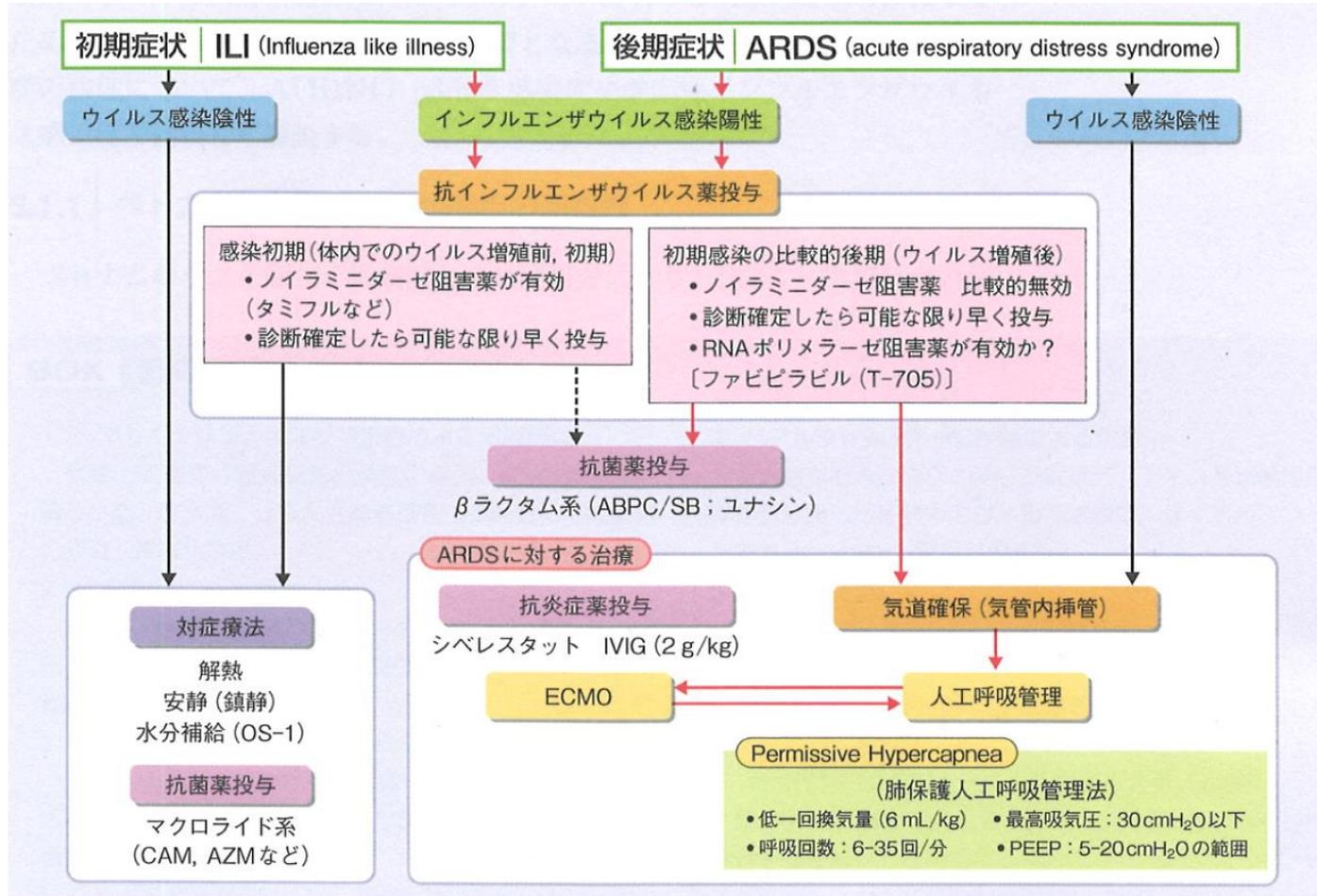
**H5N1は、咽頭痛、鼻汁といった上気道炎症状の出現率が低い。**

# インフルエンザの経過



河内正治 監修「重症新型インフルエンザ 診断と治療の手引き」2013

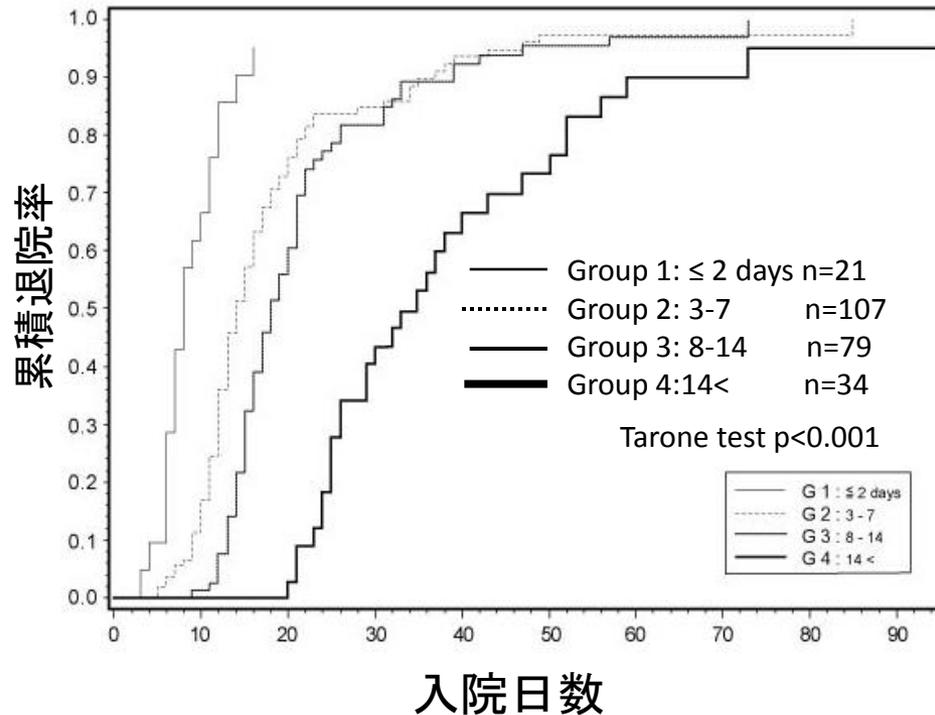
# インフルエンザの治療



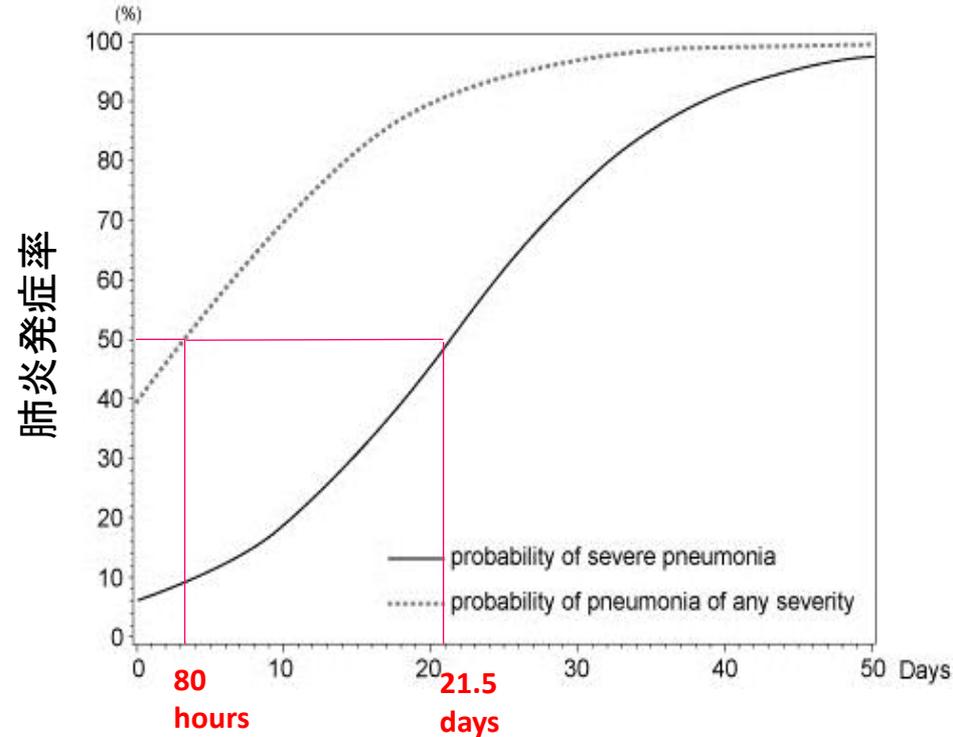
河内正治 監修「重症新型インフルエンザ 診断と治療の手引き」2013

# 早期のオセルタミビル投与は、重症化を防ぐ

## 治療開始の遅延と 入院日数



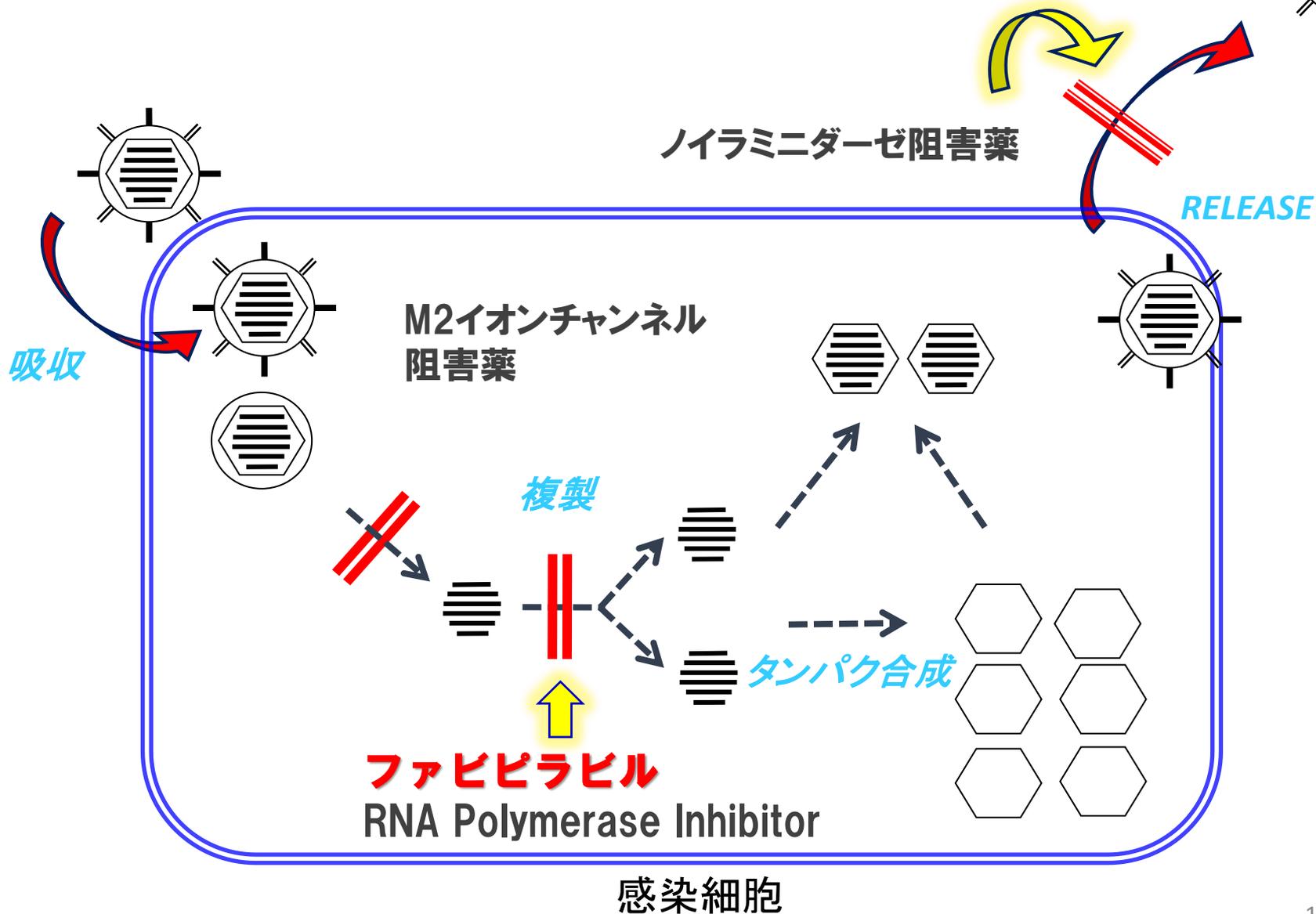
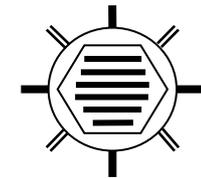
## 治療開始の遅延と 肺炎の発症率



症状出現からオセルタミビル投与開始までの日数

Iglesias AH, Kudo K, Takasaki J, et.al. Reducing Occurrence and Severity of Pneumonia Due to Pandemic H1N1 2009 by Early Oseltamivir Administration: A Retrospective Study in Mexico. *PLoS ONE* 2011;6(7):e21838.

# ファビピラビル (アビガン®)



# ファビピラビルの臨床的有効性 (第Ⅱ相用量反応性試験)

表 1 用量反応性試験のbaseline characteristics

	TH (n=46)	TL (n=46)	OC (n=46)	Total (n=138)
Male/Female	19/27	21/25	18/28	58/80
Median age	51.0	52.0	50.5	51.0
Median weight	58.8	62.2	60.9	60.9
A (H1N1) with H274Y mutation	16(34.8%)	15(32.6%)	13(28.3%)	44(31.9%)
A (H1N1) without H274Y mutation	14(30.4%)	12(26.1%)	13(28.3%)	39(28.3%)
A (H3N2)	14(30.4%)	13(28.3%)	17(37.0%)	44(31.9%)
B	1(2.2%)	6(13.0%)	3(6.5%)	10(7.2%)
A (subtype unknown)	1(2.2%)	0(0%)	0(0%)	1(0.7%)

**TH:** 600+600(初日)  
+600mg/day for 4days

**LH:** 400+400(day1/2)  
+400mg/day for 3days

TH: ファビピラビル high dose 群, TL: ファビピラビル low dose 群, OC: オセルタミビル群.

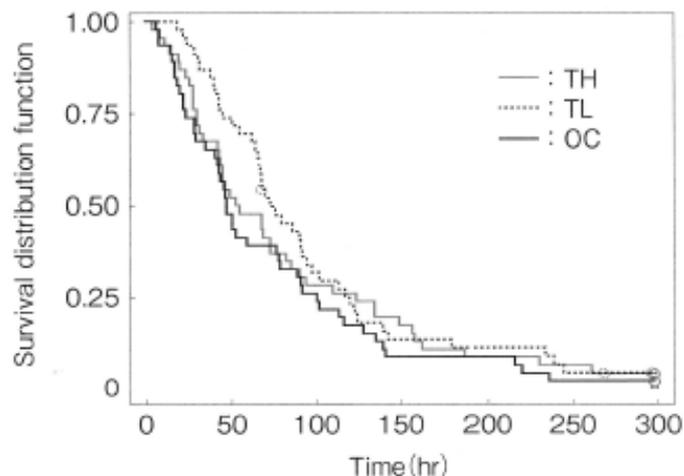


図 2 各治療群におけるインフルエンザ症状の経過

- ①咳, ②咽頭痛, ③鼻症状, ④頭痛,  
⑤倦怠感, ⑥筋肉・関節痛, ⑦悪寒

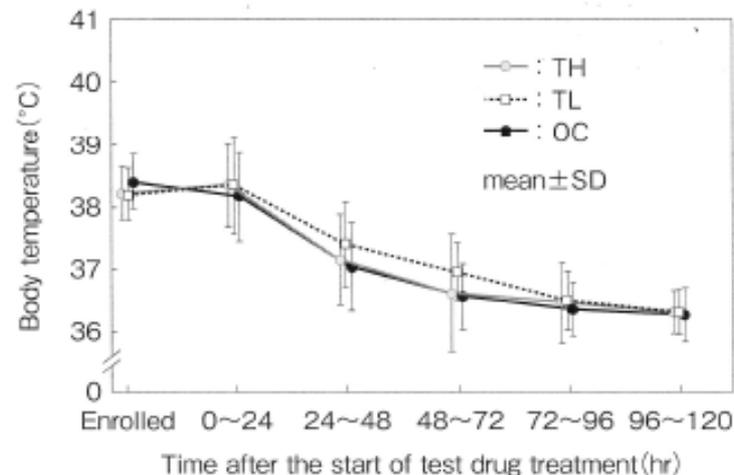


図 3 各治療群における体温の経過

TH: ファビピラビル high dose 群, TL: ファビピラビル low dose 群, OC: オセルタミビル群.

# ウイルス肺炎にステロイドは有効か？

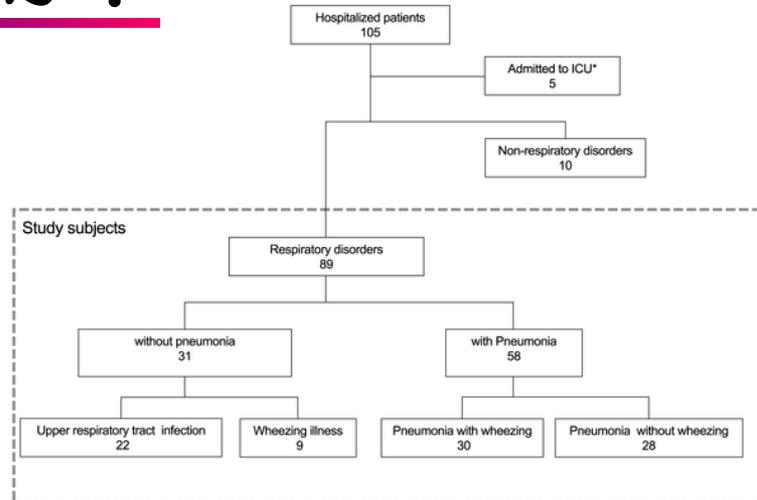
OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

## Systemic Corticosteroids and Early Administration of Antiviral Agents for Pneumonia with Acute Wheezing due to Influenza A(H1N1)pdm09 in Japan

Koichiro Kudo\*, Jin Takasaki, Toshie Manabe, Hideko Uryu, Ritsuko Yamada, Emi Kuroda, Nobuyuki Kobayashi, Takeji Matsushita

National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan



	Upper respiratory tract infection	Wheezing* illness	Pneumonia <sup>†</sup> with wheezing	Pneumonia without wheezing	Total	P value
<b>Number of subjects (%)</b>	22 (24.7)	9 (10.1)	30 (33.7)	28 (31.5)	89 (100.0)	0.007
<b>Treatments</b>						
Time to initiation of antiviral agents from symptom onset - median days (range)	1.8 (1-3)	1.7 (1-3)	2.4 (1-5)	1.6 (1-7)	1.9 (1-7)	0.054
<b>Antiviral agents</b>						0.006
Oseltamivir	12 (54.5)	7 (77.8)	22 (73.3)	12 (42.9)	53 (59.6)	
Zanamivir	9 (40.9)	2 (22.2)	7 (23.3)	13 (46.4)	31 (34.8)	
Both oseltamivir and zanamivir <sup>‡</sup>	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (10.7)	5 (5.6)	
<b>Systemic corticosteroid treatment<sup>§</sup></b>	4 (18.2)	7 (77.8)	28 (93.3)	18 (64.3)	57 (64.0)	<0.001
Time to initiation of systemic corticosteroids from symptom onset - median days (range)	2.0 (2-2)	2.0 (1-5)	2.4 (1-6)	1.8 (1-5)	2.1 (1-6)	0.134
Duration of systemic corticosteroid treatment - median days (range)	5.0 (4-6)	3.3 (2-6)	5.8 (3-9)	4.4 (2-8)	5.2 (2-9)	<0.001
Anti-asthma agents other than corticosteroid <sup>¶</sup>	6 (27.3)	9 (100.0)	30 (100.0)	21 (75.0)	66 (74.2)	<0.001
Oxygen supply <sup>  </sup>	7 (31.8)	5 (55.6)	19 (63.3)	19 (67.9)	50 (56.2)	0.002
Antibiotics <sup>**</sup>	8 (36.4)	8 (88.9)	28 (93.3)	19 (67.9)	63 (70.8)	<0.001
<b>Clinical time course</b>						
Time to fever alleviation* - hours, median (range)	35.4(11-120)	44.0 (14-116)	32.0 (12-150)	37.3 (9-168)	35.0 (9-168)	0.967
Length of Hospitalization, days, median (range)	4.9 (2-9)	6.8 (3-10)	8.4 (6-14)	7.6 (3-14)	7.5 (2-14)	<0.001

\*Wheezing was defined as a continuous high pitched sound emitting from the chest during expiration on auscultation.

<sup>†</sup>Pneumonia was diagnosed on the basis of infiltrative shadows on chest radiograph.

<sup>‡</sup>Antiviral medication was switched oseltamivir to zanamivir and vice versa.

<sup>§</sup>The dose of corticosteroid was equivalent to methylprednisolone 1.0-1.5 mg/body weight (kg)/time, 2-4 times/day, in subjects under 15 years of age, and 40-80 mg/time, 2-4 times/day in those over 15 years of age.

<sup>¶</sup>At least one medication of shortacting  $\beta_2$ -agonist, longacting  $\beta_2$ -agonist, inhaled isoproterenol, inhaled disodium cromoglycate, aminophylline, and leukotriene receptor antagonists.

<sup>||</sup>Oxygen was administered using a nasal cannula or face mask.

\*\*Antibiotics.

doi:10.1371/journal.pone.0032280.t002

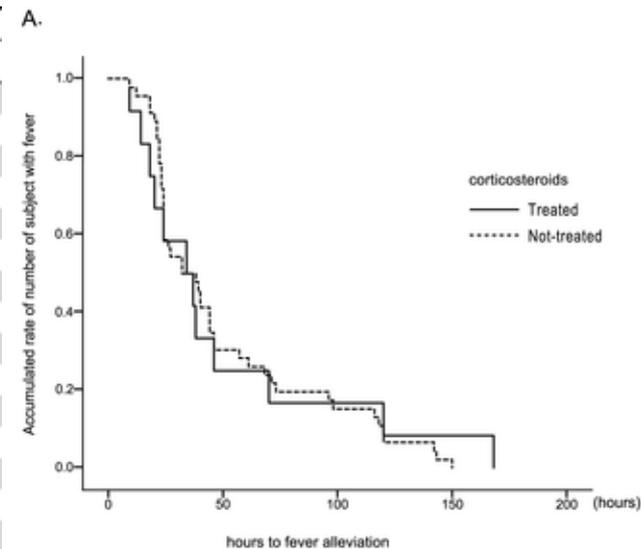
- NCGMに入院した105名中、重症者と呼吸器障害がない者を除いた89名を解析。
- 発症からNAIs治療開始までの期間中央値は1.9日(1-7日)。
- ステロイドは喘鳴がない肺炎症例でも64.3%で投与。
- 発症からステロイド投与までの期間中央値は2.1日(1-6日) 投与期間は5.2日(2-9日)。

# ステロイド投与の有無による臨床経過への影響

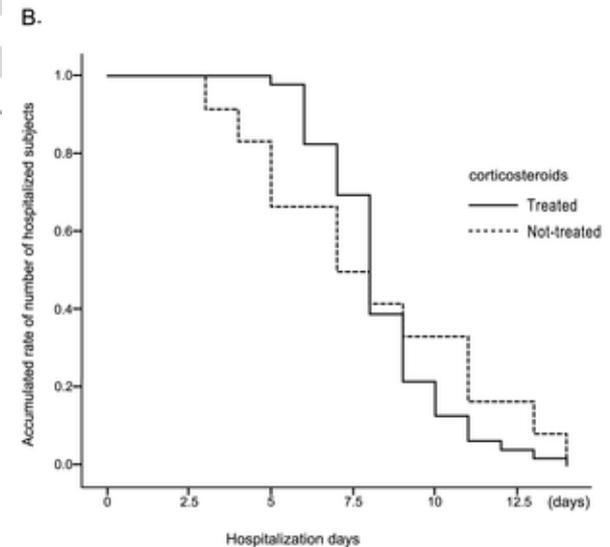
	Steroid group*	No-steroid group*	Total	P value
<b>Number of subjects No. (%)</b>	46 (100)	12 (100)	58 (100)	
<b>Symptoms and signs on admission</b>				
Wheezing <sup>†</sup> -No. (%)	27 (58.7)	1 (8.3)	28 (48.3)	0.002
Co-infection <sup>‡</sup> -No. (%)	24 (52.2)	3 (25.0)	27 (46.6)	0.093
Body temperature -°C, median (range)	38.6 (36.5–40.3)	38.2 (36.2–40.2)	38.6 (36.2–40.3)	0.261
<b>Laboratory findings on admission, median (range)</b>				
SpO <sub>2</sub> <sup>§</sup> (%)	90.0 (74–97)	95.6 (91–98)	91.0 (74–98)	<0.001
WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	8200 (2790–16280)	6385.0 (900–13280)	7715.0 (900–16280)	0.024
LDH (U/L)	270 (201–418)	255.5 (183–438)	267.5 (183–438)	0.687
CRP (mg/dL)	1.16 (0.05–9.23)	2.69 (0.07–10.41)	1.22 (0.05–10.41)	0.154
Sodium (mEq/L)	135.1 (130–141)	134.8 (126–139)	135 (126–141)	0.734
Potassium (mEq/L)	3.96 (3.3–4.6)	3.39 (3.3–4.5)	3.95 (3.3–4.6)	0.438
<b>Treatment -No. (%)</b>				
Days to administration of antiviral agents <sup>††</sup>	2.0 (1–5)	1.8 (1–7)	2.0 (1–7)	0.589
Anti-asthma treatments <sup>‡‡</sup>	45 (97.8)	6 (50.0)	51 (87.9)	<0.001
Antibiotic agents	41 (89.1)	6 (50.0)	47 (81.0)	0.006
Oxygen supply**	45 (97.8)	1 (8.3)	46 (79.3)	<0.001
<b>Clinical outcomes, median (range)</b>				
Hours to alleviation of fever after admission <sup>†††</sup>	36.0 (9–150)	35.5 (9–168)	35.5 (9–168)	0.611
Hospitalization days	8.2 (5–14)	7.7(3–14)	8.1 (3–14)	0.607

N = 58.

- ステロイド投与量:  
15歳未満: mPSL 1.0-1.5mg/kgを2-4回/day  
15歳以上: mPSL 40-80mgを2-4回/day
- ステロイド投与群の方がより重症だが、症状緩和(解熱)や入院期間に有意差はない。
- mild-moderateなウイルス肺炎に対するステロイド投与は、抗ウイルス薬の併用下で、少なくとも臨床経過にnegativeには作用しない。

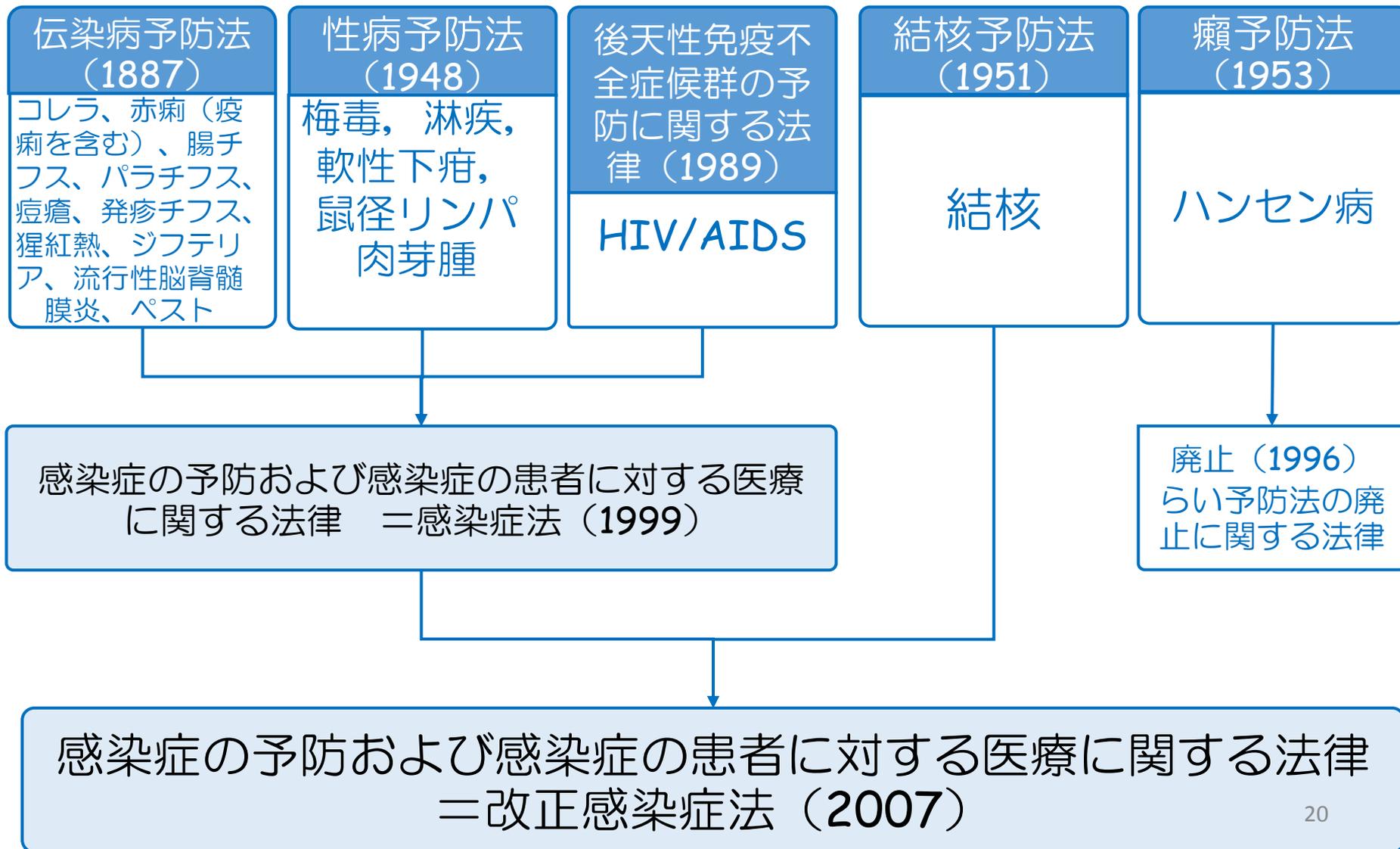


解熱までの時間



入院期間

# 感染症法への統合の歴史



# 感染症法の制定（1999年4月）

「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」

1. 感染症の発生拡大に備える（感染症発生動向調査、予防指針作成）
2. 感染症類型と医療体制の整理
3. 患者の人権に配慮した入院手続きの整理（文書による入院勧告等）
4. まん延防止の消毒等の措置の整備
5. 検疫体制・動物由来感染症対策の整備

# 感染症法 第6条

<b>一類感染症</b> 危険性が極めて高い	エボラ出血熱、マールブルグ病、ラッサ熱、南米出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、痘そう、ペスト
<b>二類感染症</b> 危険性が高い	ポリオ、ジフテリア、結核、重症急性呼吸器症候群 (SARS)、 <b>中東呼吸器症候群 (MERS)</b> <b>鳥インフルエンザA (H5N1)、A (H7N9)</b>
<b>三類感染症</b> 就業制限必要	腸管出血性大腸菌感染症、コレラ、細菌性赤痢、腸チフス・パラチフス
<b>四類感染症</b> 動物由来	つつがむし病、急性A型肝炎、日本脳炎、マラリア、デング熱、 <b>鳥インフルエンザ</b> など
<b>五類感染症</b> 発生動向調査が必要	後天性免疫不全症候群 (HIV感染症)、梅毒、急性B・C型肝炎、麻疹・風疹、MRSA感染症 (定点のみ)、 <b>インフルエンザ</b> (定点のみ) など
その他	<b>「指定感染症」 「新型インフルエンザ等感染症」</b> <b>「新感染症」</b>

# 指定感染症、新型インフルエンザ等感染症

## • 指定感染症

- 法律の改正なく、一定期間政令で指定できる
- 鳥インフルエンザA (H5N1) は、2006年から2008年まで、二類相当の指定感染症であった
- H7N9は、2013年4月から2015年1月まで、二類相当の指定感染症であった。
- 中東呼吸器症候群 (MERS) は、2013年7月から2015年1月まで、二類相当の指定感染症であった。
- 新型コロナウイルスによる重症肺炎などの新興感染症は指定感染症に指定される可能性あり

## • 新型インフルエンザ等感染症

- 新型インフルエンザ発生時の「封じ込め期」に患者の措置入院先として、感染症指定医療機関が使用される

# 「新型インフルエンザ等」の定義

---

- 新型インフルエンザ等感染症
  - 新型インフルエンザ
  - 再興型インフルエンザ
- 新感染症
  - 全国的かつ急速なまん延のおそれのあるものに限定

# 新型インフルエンザ等対策特別措置法（特措法）

公布：平成24年5月11日

## 【目的】

病原性の高い新型インフルエンザや同様な危険のある新感染症（等）に対して、国民の生命・健康を保護し、国民生活・国民経済に及ぼす影響を最小となるようにすること。

### 1. 事前準備（体制整備）

- (1) 国・地方公共団体の「行動計画」の作成、物資資材の備蓄、訓練、啓発
- (2) 指定公共機関の指定→業務計画の作成

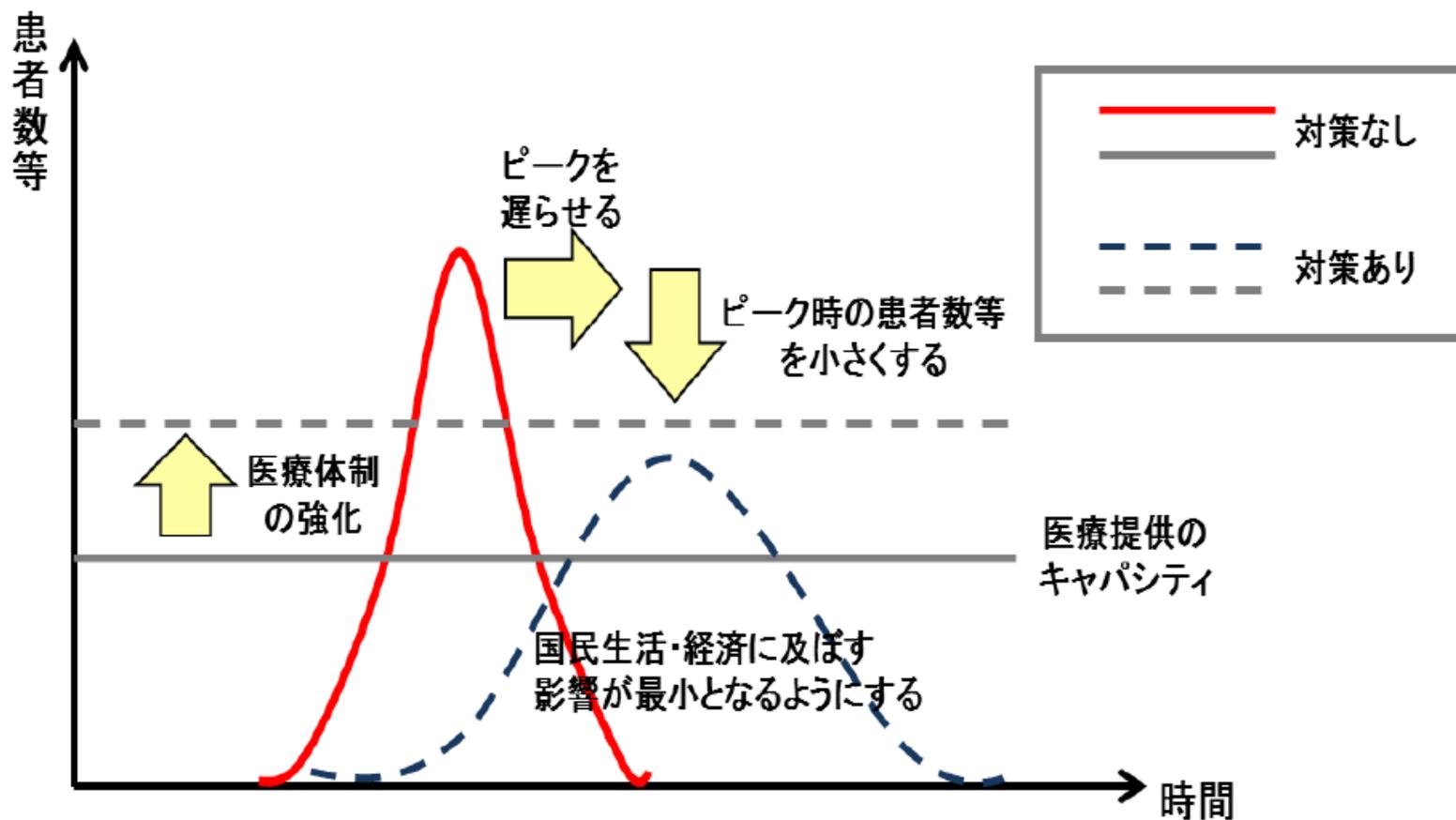
### 2. 新型インフルエンザ等の発生時

- (1) 国、都道府県による対策本部設置
- (2) 発生時の特定接種（登録事業者の従業員への先行的予防接種）
- (3) 海外発生時の水際対策の的確な実施

### 3. 新型インフルエンザ等緊急事態宣言（国民の生命・健康に著しく重大な被害）

国内発生後、全国的かつ急速なまん延により、国民生活及び経済活動に甚大な影響を及ぼすおそれがあると認められるとき

# 特措法に基づく危機管理に期待される効果



# 「緊急事態」発生後の処置

---

- ① 外出自粛要請、興行場、催物等の制限（要請・指示）
- ② 住民への予防接種
- ③ 医療体制の確保
- ④ 緊急物資の運送の要請・指示
- ⑤ 政令で定める特定物資の売り渡しの要請・収用
- ⑥ 埋葬・火葬の特例
- ⑦ 生活関連物資等の価格の安定
- ⑧ 行政上の申請制限の延長等
- ⑨ 政府関係金融機関による融資

# 指定公共機関とは

---

## 医療機関のみではない！

- 医療（医師会、製薬会社、医療機器関連等）
  - 公共的機関（銀行、日赤、空港等）
  - 電気・ガス事業者
  - 船舶・航空・鉄道・貨物等
  - 郵便、電気通信事業
- 等

# 東京都新型インフルエンザ等対策行動計画

(H25年11月)

## 【対策の目的】

1. 感染拡大を可能な限り抑制し、都民の生命及び健康を保護する。
  - 感染拡大の抑制、都民の生命及び健康を保護
  - 流行ピークを遅らせる。
  - 流行のピーク時の患者数を減らす。
2. 都民生活及び経済活動に及ぼす影響が最小になるようにする。
  - 欠勤者を減らす
  - 事業継続計画の作成実施

# 海外発生期

---

- 海外で新型インフルエンザ等が発生（国内未発生）

## 【対策】

- 新型インフルエンザ相談センター
- 感染症診療協力医療機関
- 新型インフルエンザ専門外来の速やかな開設
- 疑い患者の受け入れ
- 迅速な検体搬送（東京感染症アラート）
- 陽性者は入院勧告（指定医療機関への搬送）

# 国内発生早期（都内未発生）

---

- 東京都以外で患者発生
- すべての患者の接触歴を疫学的に追うことができる

## 【医療機関の対策】

- 患者の増加に備え、病床確保（一般医療機関も含む）
- 感染防止策
- 感染症指定医療機関；勧告入院に対応

# 都内発生早期

---

- 都内で発生
- 全ての患者の接触歴を追うことができる。

## 【対策】

- 新型インフルエンザ専門外来開設
- 勧告入院への対応

# 都内感染期

---

- 都内で接触歴が疫学調査で終えなくなった状態

## 【対策】

- 通常感染症診療を行うすべての医療機関等で対応
- 患者は直接受診
- 入院患者も、すべての医療機関で対応する。

# 小康期

---

- 患者の発生数が減少し、大流行は一旦終息

## 【対策】

- 新型インフルエンザ等診療体制の縮小・中止
- 平常の医療サービスが提供できる体制への速やかな復帰
- 第二波への備え

# まとめ

---

- 2009年の新型インフルエンザに対して、日本は優れた対策を実践することができた。
- 特異的治療薬のない病原性の高い病原体の大規模感染の経験は、最近はない。

「正しい行動により、あらゆる感染症は制御可能である」

「医療機関が孤立することはない」