

## 新型インフルエンザ 事前準備と大流行時の緊急対応

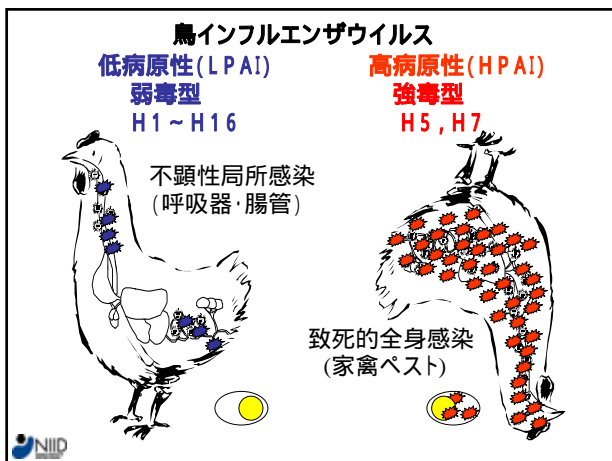
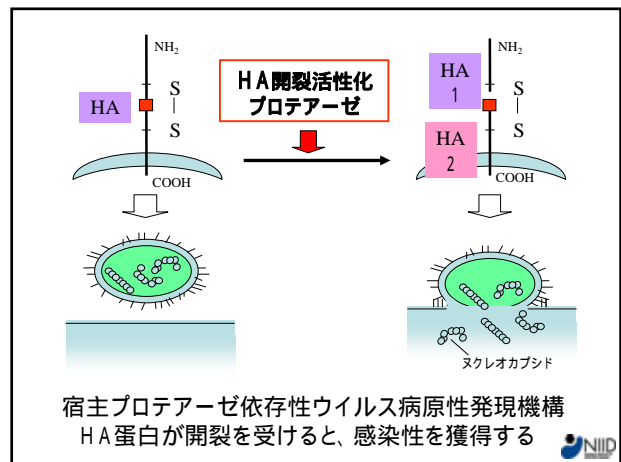
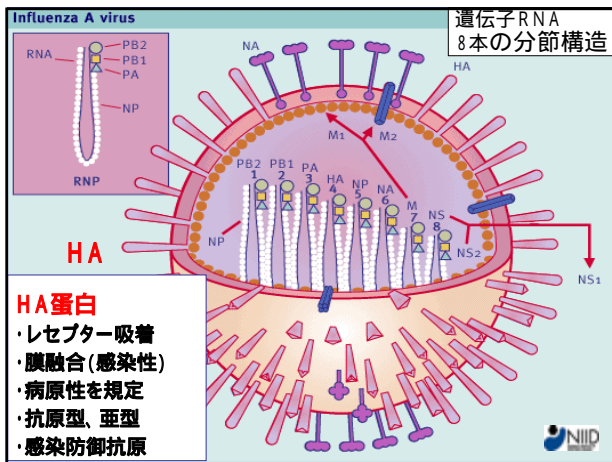
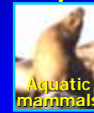
国立感染症研究所 ウイルス第3部  
WHOインフルエンザ協力センター  
WHO H5N1インフルエンザ検査ネットワーク  
WHO IHR専門委員  
田代 真人



## Influenza A Viruses

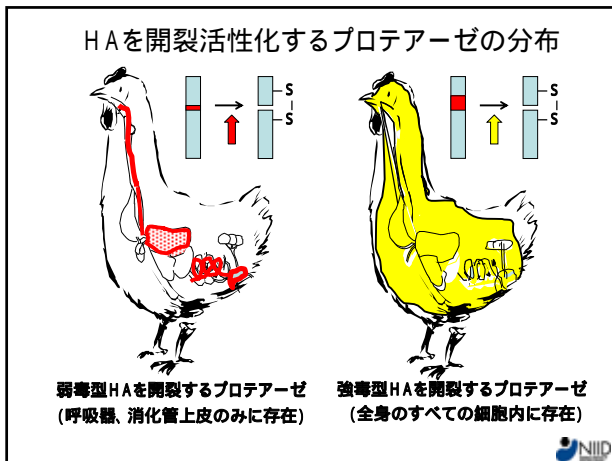
水禽類(カモ、白鳥など)が全ての亜型を保持する自然宿主

- H1 - H16
- N1 - N9



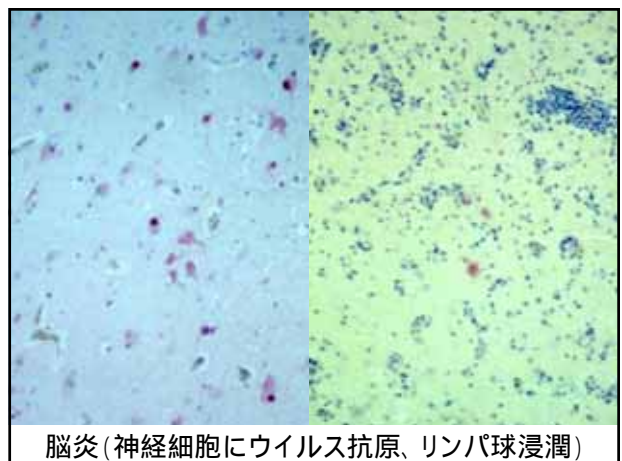
鳥インフルエンザウイルスの病原性とHAの開裂部位				
亜型	病原性	ウイルス株名	HA1	HA2
H5型	弱毒型		PQ ---- -KETR	GL---
	強毒型	A/ Chicken/ Scotland/ 59	PQ --- --RKRK	GL---
		A/ tern/ South Africa/ 61	PQ RETEEQKR	GL---
		A/ turkey/ Ireland/ 1378/ 85	PQ -- RKRKRK	GL---
		A/ Hong Kong/ 258/ 97	PQ RERRRKKR	GL---
		A/ Hong Kong/ 156/ 97	PQ RERRRKKR	GL---
		A/ Viet Nam/ 1194/ 2004	PQ RERRRKKR	GL---
		A/ Turkey/12/2006	PQ GERRRKKR	GL---
H7型	弱毒型		PEXP---KEXR	GL---
	強毒型	A/ fowl plague/ Rostock/ 34	PEPS - KKRKKR	GL---
		A/ turkey/ England/ 63	PETP -- KRRRR	GL---
		A/ chicken/ Victoria/ 76	PEIP - KRREKR	GL---
		A/ goose/ Leipzig/ 187-7/ 79	PEIPKKKKKKR	GL---
		A/ chicken/ Queensland/ 95	PEIP -- RKRKR	GL---
		A/ chicken/ Pakistan/ 447/4/95	PEIP - KRKRKR	GL---

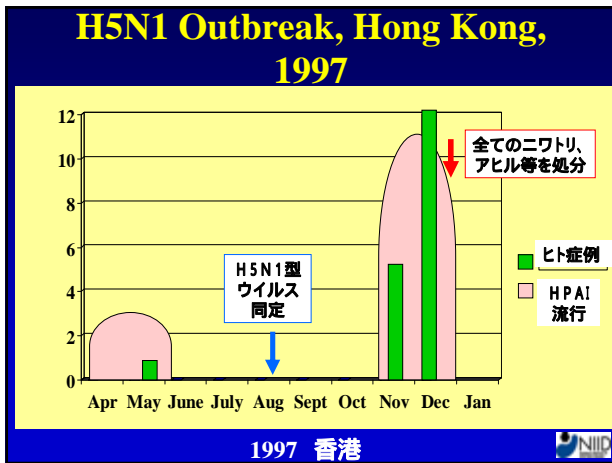
HAの開裂部位の構造の違いが、全身感染か局所感染かを決定する



### 鳥インフルエンザウイルス 弱毒型ウイルスと強毒型ウイルスの比較

ウイルス株	親和性 (多段増殖する臓器)	ニワトリの 病原性	HAの構造	HA開裂活性化 プロテアーゼ
低病原性 (弱毒型)	呼吸器・ 消化管上皮	不顕性 (局所感染)		特異分泌プロテアーゼ トリプシン トリプターゼクララ TMPR/SS2 (Xa 因子) (プラスミン)
高病原性 (強毒型)	全身器官	家禽ペスト (致死性 全身感染)		全ての細胞のゴルジ 装置内に存在する プロテアーゼ Furin (プラスミン)



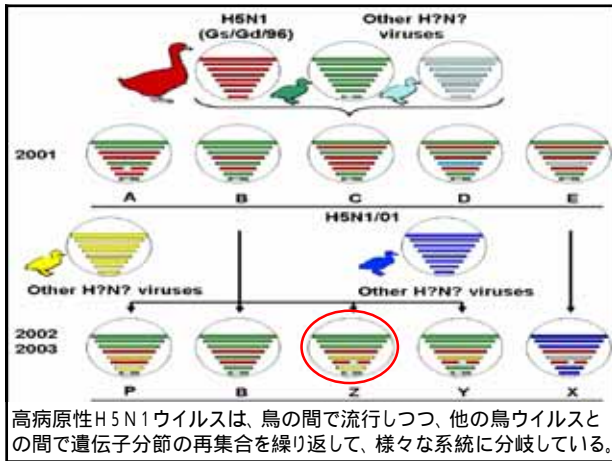


1997 香港  
H5N1型 流行  
18名 発症  
6名 死亡

大きな衝撃  
鳥ウイルスが直接ヒトに感染  
強毒型ウイルスの感染  
新型ウイルス出現の危機

危険因子  
ニワトリとの接触

・年末にニワトリ、アヒル等  
140万羽を全処分  
・H5N1型ウイルスの起源？





斃死した鶏と遊ぶ子ども 2006年6月 江蘇省南寧市



アジアでは鳥肉は重要な食材・蛋白源(ベトナム)



小規模農家の裏庭(2005年、ベトナム北部)



生きたニワトリを路上市場へ運ぶ

冷蔵設備が無いので、  
生きたままで販売され  
自宅で屠殺する  
伝統的な食文化

ベトナム ハノイ市  
2005年1月



大規模養鶏場でのニワトリ斃死 2005年南ベトナム



採卵鶏養鶏場(外部との隔壁はない)



闘鶏： 高価な闘鶏はウイルス伝播源(タイ)



小鳥の飼育は伝統的な趣味文化



青海湖(中国青海省) 2005年6月  
Bar-head geese等6000羽がH5N1型に感染死亡



斃死した白鳥 2005年2月 ギリシャ



2006年3月 ポーランド



2006年2月 オーストリア



## マウスに対するH5N1ウイルスの病原性

Table 2. Replication and virulence of the H5N1 viruses in mice

Viruses	Virus replication in organs, log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> /ml*				Seroconversion†	MLD <sub>50</sub> log <sub>10</sub> ID <sub>50</sub>	Pathotype‡
	Lung	Spleen	Kidney	Brain			
GS/GD/1/96	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKGX/07/99	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKFJ/19/00	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKGD/12/00	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKZJ/11/00	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKZJ/52/00	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKGX/22/01	-	-	-	-	Yes	>6.5	Non
DKGD/07/00	3.7 ± 0.1	-	-	-	Yes	>6.5	Low
DKGD/11/01	1.8 ± 0.7	-	-	-	Yes	>6.5	Low
DKFJ/17/01	1.4 ± 0.4	-	-	-	Yes	>6.5	Low
DKGX/53/02	3.2 ± 0.5	-	-	-	Yes	>6.5	Low
DKGD/40/00	3.9 ± 0.5	+	-	-	Yes	6.4	Middle
DKGX/50/01	4.0 ± 0.7	+	-	-	Yes	6.4	Middle
DKSH/13/01	2.7 ± 1.4	-	-	-	Yes	5.0	Middle
DKSH/38/01	3.4 ± 1.2	1.8 ± 0.7	-	-	Yes	5.8	Middle
DKSH/8/01	5.9 ± 0.4	1.7 ± 1.2	+	+	ND	4.7	Middle
DKGD/22/02	3.2 ± 1.0	+	-	-	ND	4.8	Middle
DKSH/27/02	4.8 ± 0.4	+	-	-	ND	5.3	Middle
DKGX/35/01	5.1 ± 2.2	1.3 ± 0.8	+	+	ND	1.5	High
DKSH/35/02	5.6 ± 0.1	+	+	+	ND	2.3	High
DKFJ/01/02	6.5 ± 0.3	2.0 ± 0.6	+	+	ND	<0.5	High
DKFJ/13/02	6.6 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.4 ± 0.1	1.6 ± 0.5	+	<0.5	High

H.Chen et al., PNAS 2004

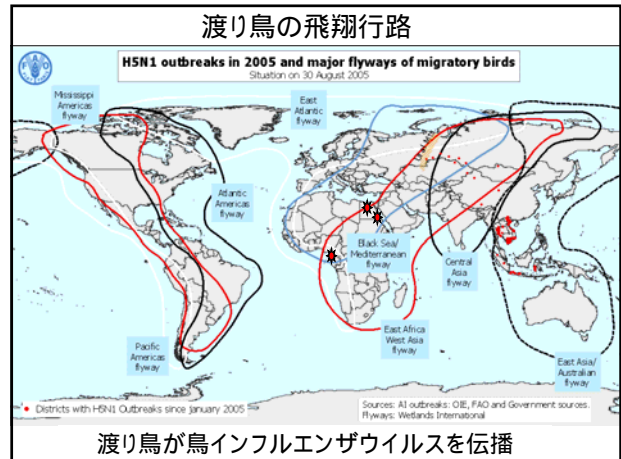
H5N1ウイルスの標的臓器域と病原性は、年代とともに拡大・増強

## 感染ニワトリからのウイルス伝播

- 大量のウイルスを含む鶏糞を、農業用肥料や養魚用飼料に使用。  
鶏糞中のウイルスは、長期間生存可能  
4 で36日、  
37 で6日間
- 鶏糞が付着した昆虫(蠅など)を野鳥が捕食。
- 野生の渡り鳥(カモ、ガン、白鳥など)に感染し、渡りによって遠隔地へ伝播される。
- 感染した家禽や、汚染した物資・車両などの交易・密輸等によって遠隔地に運ばれる。



カモなどの水禽類の渡り鳥がインフルエンザウイルスを地球全体に伝播する



渡り鳥が鳥インフルエンザウイルスを伝播



H5N1型鳥インフルエンザ流行地での道路の消毒



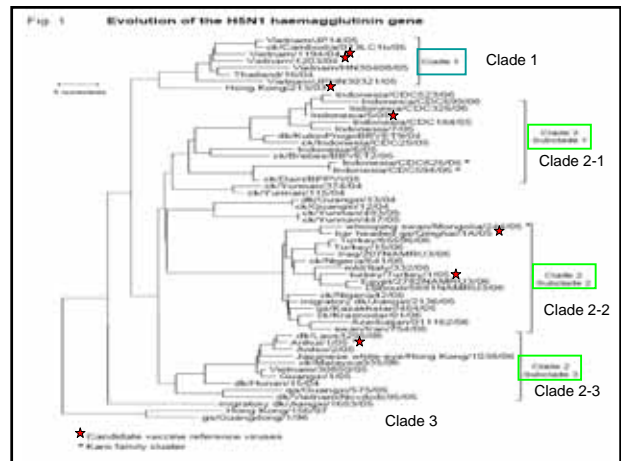
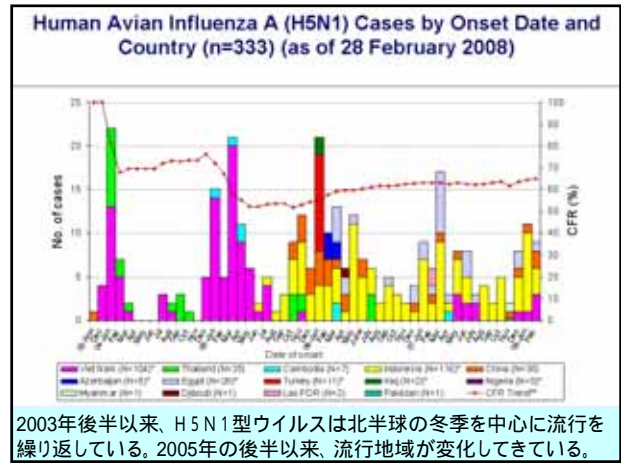
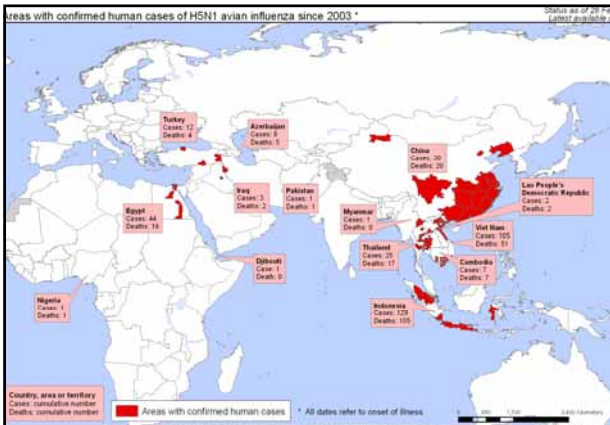
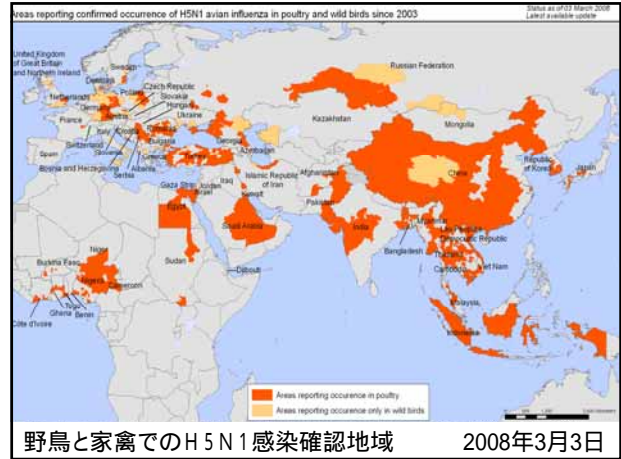
中国南部と北部ベトナム国境地域における密輸

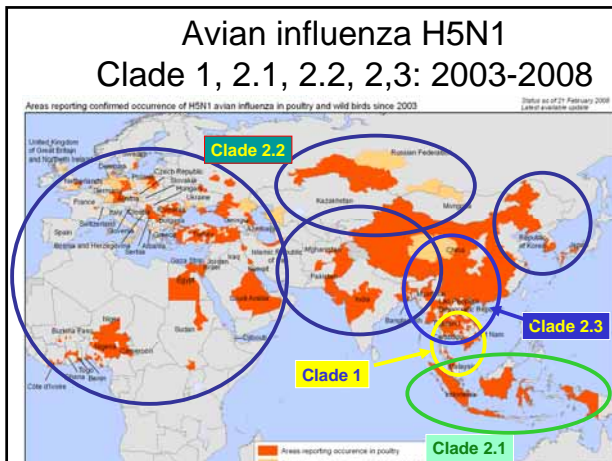
生きたニワトリなどの様々な物資が日常的に国境を越えているが、現地では越境の意識は薄い。

世界的に大規模なニワトリの密輸が広く行われており、検疫・取り締まりは困難な状況にある。

### H5N1型鳥インフルエンザウイルスの ヒトへの感染経路

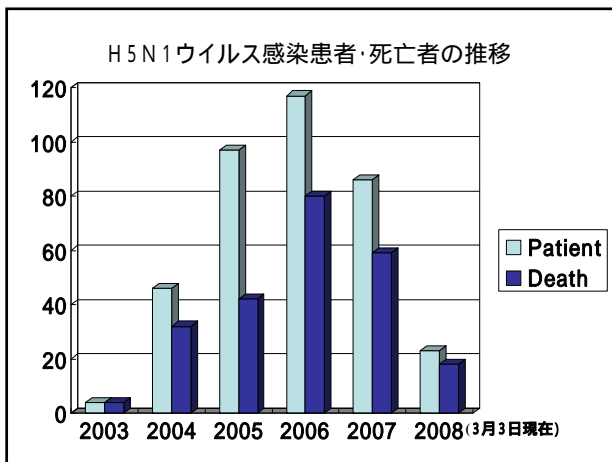
- 病鳥、死鳥との直接・間接的な接触 (25%は接触歴不明)
  - 糞便、分泌物、血液・鶏肉・内臓、塵埃、湖沼
  - 養鶏場、市場、と殺、羽毛除去、調理
  - 飛沫感染 (呼吸器、結膜)
- 経口感染の可能性
  - 十分に(75 で5分以上)加熱していない鶏肉、鶏卵など
- ウイルスで汚染された池、プールなどでの遊泳
- ヒトへの感染効率は低い
  - 数十万人が暴露しているが、感染発症者は数百人
  - ヒト-ヒト感染は少数に留まる (院内感染のリスクは低い)
  - クラスターの90%は血縁家族
  - レセプターの分布 (下気道、肺、結膜)
- 媒介動物の可能性
  - 死鳥を食べたネコなどが感染源となる?





### Human H5N1 cases reported (as of 17 Mar. 2008)

Country	2003		2004		2005		2006		2007		2008		Total	
	case	death	case	death	case	cases	case	death	case	death	case	death	case	death
Azerbaijan	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	8	5
Cambodia	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	0	0	7	7
China	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	3	3	30	20
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Egypt	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	4	1	47	20
Indonesia	0	0	0	0	19	12	56	46	42	37	12	10	129	105
Iraq	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	3	2
Laos	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
Myanmar	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Nigeria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Pakistan	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Thailand	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	25	17
Turkey	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	4	4	108	51
Total	4	4	46	32	97	42	116	80	86	58	23	18	372	235



### WHOの患者報告数は氷山の一角

- ウイルス学的な検査で確認されたもののみ発表
- サーベイランスの不備  
患者発生が検知・報告されない可能性
- 検査体制の不備  
・検体採取がなされない例も多い  
・検体採取方法、採取時期、  
輸送方法、検査方法などが不適切
- 検査結果が報告されない可能性

実際には、WHO報告数の数倍の患者発生があると推定。

### 強毒型鳥インフルエンザ H5N1 流行 2003-2008

- 多数の国、広い地域での同時流行
- 3億羽以上のニワトリ、アヒルが死亡、処分
- 広い宿主動物域、強い病原性(致死性の全身感染)  
ニワトリ、アヒル、カモ、野鳥、トラ、ネコ、ネズミ、イヌ、フェレット、ウサギ、ジャコウネコ、テン、ブタ
- 流行地域でのヒト感染患者(重症、高致死率)の発生
- 新型インフルエンザ(強毒型ウイルスによる)発生の可能性
- 農業・経済上の問題
- 対策の遅れ





ベトナム、国立熱帯病病院 2005年



ベトナム・ホーチミン市立小児病院 2005年



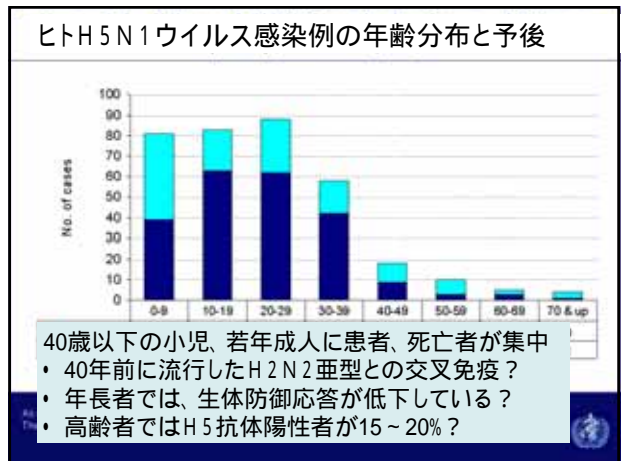
ジャカルタ小児病院、インドネシア 2005年9月



ジャカルタ国立病院、インドネシア 2007年6月



インドネシア、ジャカルタ 国立病院 2005年



### H5N1ウイルス感染患者の特徴

- 小児、若年者に患者、重症例、死亡例が多い
- 潜伏期
  - 2-8日 (平均 4日)
  - 7-15日の報告もある (暴露・感染時期の特定が困難)
- 感染様式
  - 飛沫感染が主な感染経路
  - ウイルス排泄期間は潜伏期から発症後2週間と長い
  - 空気感染の証拠は無い(可能性はある)
  - 経口感染(感染した鳥を食べて感染した例)
  - 糞口感染?(糞便中にもウイルスが排泄される)
- 病気や死亡した鳥との接触歴(25%は接触歴不明)
  - 家族内感染などヒト-ヒト感染例もある
  - ニワトリ業者や医療従事者には患者は少ない



### ヒトA/H5N1感染症の臨床症状

• 重症疾患; 通常のインフルエンザの概念を超える。  
 - 全身感染の可能性 + サイトカインストーム (鳥や動物と類似)  
 - 致死率60%以上 (37~88%)

1. 全身症状:
    - 発熱 (38 以上)、出血傾向、多臓器不全
  2. 呼吸器症状; 下気道 ~ 肺の感染
    - 軽症ARI、乾性せき、肺炎、血痰、呼吸困難、SpO<sub>2</sub>低下
    - 急性呼吸促進症候群 (ARDS)
  3. 消化器症状; 腸管感染
    - 下痢 (70%、血性もある)、腹痛
  4. その他の症状;
    - 脳炎、心筋炎、鼻血、歯肉出血、胎盤・胎児感染
- ・ ウイルス、ウイルス遺伝子の検出 (~ 第14病日)  
 咽頭スワブ、肛門スワブ、糞便、尿、血液 (ウイルス血症58%)  
 - 不顕性感染例はほとんど無い。



### H5N1患者における呼吸器および呼吸器以外からのウイルス検出 (全身感染を示唆)

	H5N1	H3N1	P
<b>Nasopharynx</b>			
Virus isolation rate (positive/tested; %)	12/16 <sup>a</sup> (75)	NA	
Detectable RNA (positive/tested; %)	Nose	13/17 (76)	6/8 (75)
	Throat	18/18 (100)	8/8 (100)
Viral load (median; range)	Nose	5.5 (und.-8.1)	4.5 (und.-7.7)
	Throat	7.0 (4.3-8.2)	4.8 (4.2-5.8)
P	0.001	0.87	
<b>Rectum<sup>b</sup></b>			
Virus isolation rate (positive/tested; %)	1/7 (14)	NA	
Detectable RNA (positive/tested; %)	5/7 (71)	NA	
Viral load (median; range)	4.8 (3.6-5.8)	NA	
<b>Blood<sup>c</sup></b>			
Virus isolation rate (positive/tested; %)	1/6 (17)	NA	
Detectable RNA (positive/tested; %)	9/16 (56)	0/6 (0)	0.046
Viral load (median; range)	4.5 (3.2-5.7)	Und.	

De Jong et al. Nature Med 2006

### 全身感染・サイトカインストームを示す臨床検査所見

**血液像**  
 リンパ球減少 (特にCD8)  
 血小板減少 (出血傾向)  
 血球貪食像 (マクロファージ活性化)  
 DIC  
**腎障害**  
 クレアチニン 上昇  
 グルコース 上昇  
 蛋白尿 (+ +)  
**肝障害、心筋障害**  
 ALT, AST 中程度 ~ 高度上昇  
 LDH, CPK 中程度 ~ 高度上昇  
 低蛋白血症

**サイトカイン・ケモカインの異常 (サイトカイン・ストーム)**  
 炎症性サイトカイン: TNFα, IL-12, IL-6, IFNα, IL-16 上昇  
 抗炎症性サイトカイン: IL-10 上昇  
 ケモカイン: IP-10, MCP-1, MIG, RANTES, IL-8 上昇



**H5N1患者の胸部X線写真**

症例 9 (ARDS)  
 A. 第5病日  
 B. 第9病日

症例 8 (ARDS)  
 C. 第4病日  
 D. 第6病日

**急激に進行する肺炎 (ARDS)**

Emerg. Infect. Dis. J. 2005



### 合併症

合併症	N (%)	発症後の出現病日 (range)
ARDS	13 (72.2)	9 (5-16)
呼吸不全	15 (83.3)	8 (5-16)
心不全	9 (50.0)	7 (2-11)
腎不全	4 (22.2)	14 (6-21)
DIC	3 (16.7)	9 (7-26)

中国における患者18名の報告、北京大学医学部付属病院、Gao講師  
 2006年8月

HA蛋白レセプター結合部位におけるトリ型からヒト型への変化

	Clade	Receptor binding site				Receptor specificity
		192	226	227	228	
トリ型ウイルス		Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$
ヒト型ウイルス		Arg	Glu	Ser/Gly	Gly	$\alpha(2-6)$
A/goose/Guangdong/1/96(H5N1)	3	Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$
A/Hong Kong/156/97(H5N1)	3	Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$
A/chicken/Vietnam/1/2004(H5N1)	1	Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$
A/Vietnam/1193/2004(H5N1)	1	Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$
A/Thailand/16/2004(H5N1)	1	Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$
A/duck/Cambodia/JP52A/2005(H5N1)	1	Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$
A/Vietnam/JPHN20408/2005(H5N1)	2-2	Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$
A/goose/Shantou/2086/2006(H5N1)	2-2	Arg	Leu	Gly	Ser	$\alpha(2-6)$
A/Turkey/15/2006(H5N1)	2-2	Arg	Leu	Gly	Ser	$\alpha(2-6)$
A/Egypt/2947/NAMRU2/2006(H5N1)	2-2	Arg	Leu	Gly	Ser	$\alpha(2-6)$
A/Indonesia/13/2006(H5N1)	2-1	Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$

- 鳥H5N1ウイルスのHA蛋白レセプター結合部位トリ型からヒト型への変化
- 現在のH5N1型ウイルスはトリ型である。
  - ヒトでは、トリ型レセプターは肺胞、結膜、腸管以外では少ない。
  - トリ型ウイルスは、ヒトの上気道には感染しにくく、全身感染を起こしても、限られた細胞のみで感染が起こる。
  - しかし、ヒト型のレセプターを認識するような変化がH5N1ウイルスのHA遺伝子に生じてきている。
  - ヒト型に変化した場合には、
    - 上気道にも効率よく感染し、高い感染伝播性を獲得する。
    - 広範な全身組織に結合し、より重症の全身感染を起こす。
 ことが危惧される。

- 鳥型からヒト型ウイルスへの変化の可能性(2)
- b) ウィルスRNAポリメラーゼ；  
 宿主細胞の補助因子との適合性(相性)  
 鳥型ウイルス vs. ヒト型ウイルス  
 鳥細胞の補助因子 vs. ヒト細胞の補助因子  
 鳥の体温(42) vs. ヒトの体温(36)  
 これは、PB2遺伝子の1ヶ所の変異で変化する。  
 E627K または D701N
- トルコなどのClade 2.2やインドネシア分離株のPB2にはE627Kの変化が起こっており、哺乳類でもRNA複製効率がよくなっている。
  - D701Nでも同様の変化が起こり、このようなウイルスも出現している。

PB2蛋白の627番目のアミノ酸変化がトリ型ウイルスからヒト型への変化と関連する

	トリ型ウイルス	E	627	ヒト型ウイルス	K
Spanish flu virus (H1N1)		K			ヒト
A/Singapore/2/57(H2N2)		K			ヒト
A/Aichi/2/68 (H3N2)		K			ヒト
A/goose/Guangdong/1/96(H5N1)		E			ガチョウ
A/Hong Kong/156/97(H5N1)		K			ヒト
A/chicken/Vietnam/1/2004(H5N1)		E			ニワトリ
A/Vietnam/1193/2004(H5N1)		E			ヒト
A/Thailand/16/2004(H5N1)		E			ヒト
A/duck/Cambodia/JP52A/05		E			アヒル
A/Vietnam/JPHN20408/2005(H5N1)		E			ヒト
A/turkey/Turkey/12005/2005(H5N1)		E			シチメンチョウ
A/chicken/Indonesia/25/2006(H5N1)		E			ニワトリ
A/Turkey/15/2006(H5N1)		K			ヒト
A/Indonesia/13/2006(H5N1)		K			ヒト

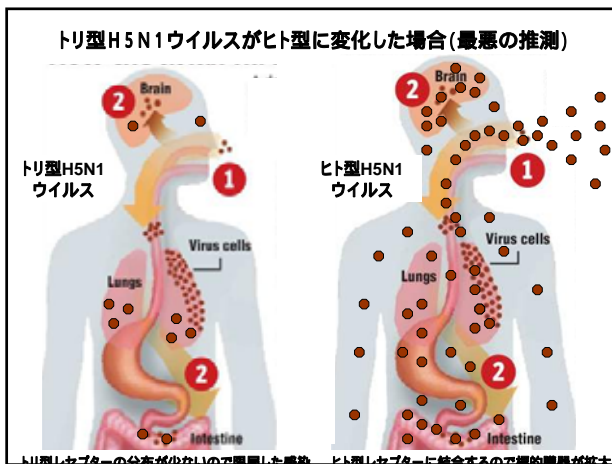
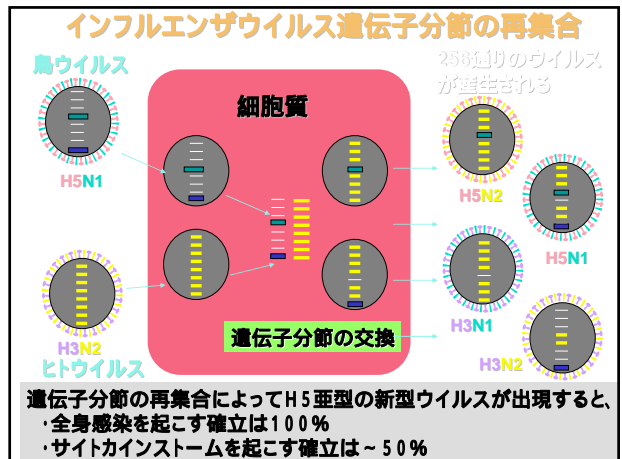
- 全身感染を起こす強毒性を保持する可能性
- c) HA開裂部位の構造 vs. 宿主のプロテアーゼ
- 現在のH5N1型鳥ウイルスのHA蛋白は典型的な強毒型ウイルスの構造をもつ。
  - 開裂部位は、新型ウイルスとしてのH5亜型抗原性を担うHA蛋白上に共存する。従って、H5型の新型ウイルスは、全身感染を起こす特性を同時に持つと予想される。
- PQ RERRRRKR GL...
- H5抗原性 レセプター結合 開裂部位(全身感染を規定)

- 感染患者にサイトカインストームや多臓器不全をもたらす性状を保持する可能性
- d) NS1；インターフェロン、TNF $\alpha$ と拮抗  
 F92E or D：インターフェロン抵抗性  
 S42P：TNF $\alpha$ との拮抗  
 ;トリ型(PDZドメイン結合、細胞死誘導)  
 PB2；マウスやブタに対する病原性  
 E627K：サイトカインストーム誘導  
 至適温度の低下(42 36)
- 現在のH5N1型鳥ウイルスはこれらの変化を獲得。
  - 新型ウイルスが、遺伝子分節の再集合(交雑)によらず、鳥型のままで出現すれば、これらの性状は保持される可能性が高い。

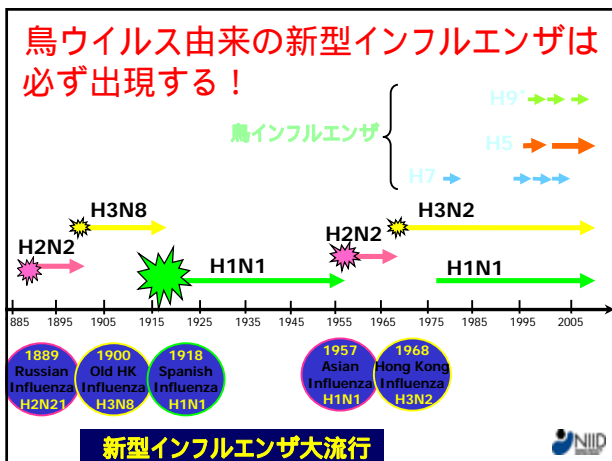
NS1蛋白のアミノ酸置換がインターフェロン抵抗性、細胞死、サイトカインストームに関連

NS1	F	A	
	92	149	PDZ
	E or D	V	ESV/EPEV
			IFN-抵抗性
			アポトーシス
Spanish flu virus (H1N1)	F	A	
A/Singapore/2/57(H2N2)	F	A	
A/Aichi/2/68 (H3N2)	F	A	
A/Hiroshima/22/2005(H3N2)	F	A	
A/goose/Guangdong/1/96(H5N1)	E	V	ESV
A/goose/Guangdong/2/96(H5N1)	E	A	ESV
A/Hong Kong/156/97(H5N1)	E	V	EPEV
A/chicken/Vietnam/1/2004(H5N1)	E	V	EPEV
A/Vietnam/1193/2004(H5N1)	E	V	EPEV
A/Thailand/16/2004(H5N1)	E	V	EPEV
A/duck/Cambodia/JP52A/05	E	V	EPEV
A/turkey/Turkey/12005/2005(H5N1)	E	V	EPEV
A/Vietnam/JPHN20408/2005(H5N1)	E	V	EPEV
A/chicken/Indonesia/25/2006(H5N1)	E	V	EPEV
A/Turkey/15/2006(H5N1)	E	V	EPEV
A/Indonesia/13/2006(H5N1)	E	V	EPEV

NIID



- H5N1型HPAIが新型インフルエンザに変身する危険性の増大
- 鳥の間での伝播拡大が起きている。
    - アジアでは鳥ウイルスの制圧に失敗→定着
    - 西アジア、ヨーロッパへ拡大
    - アフリカ、中東、インドへ拡大
  - 鳥からヒトへの偶発的感染例が続いている。
  - 鳥型ウイルスがヒト型へ変身する可能性
    - ヒトウイルスとの重感染による遺伝子交雑
    - ヒトインフルエンザの流行時期と一致
    - 突然変異の蓄積(既に行っている)
  - 鳥の感染伝播地域が拡大、継続するとこれらの起こる確率・危険性は増加する。
  - 強毒性を保持(増強)した新型インフルエンザ出現(最悪のシナリオ)も想定される。
- NIID



- 新型インフルエンザの大流行はあるのか?
- 答え: **ある!**
- 何時、どの亜型、どの程度の病原性かは予測不可能。……しかし、**何時か必ず起こる。**
- H5亜型の可能性は高まってきている。ヒト型に近づきつつある
  - 人に対する強毒性が保持(増強)される可能性が高い
    - 強毒性を規定する遺伝子変化を継承
    - 大流行を起こすには、感染患者が市中で大量にウイルスを排泄する必要がある。そのためには、病原性がある程度(致死率が20%以下?)弱まる必要がある?
  - H9, H7, H2, H6亜型などの可能性もある。
- NIID



### The big pandemic of 1918

スเปน風邪インフルエンザの被害は再来するか？  
高病原性ウイルスによる大流行がおこったら？

### 新型インフルエンザ大流行

年	1918/19	2008
地球人口	18	67 (億人)
交通手段	鉄道	大型ジェット機
	蒸気船	自動車
新型ウイルス世界伝播	7 - 11月	4 - 7 日
伝播パターン	徐々に拡大	同時、集中的
感染者	5 - 10	16 - 30 (億人)
発症者	3 - 8	9 - 25 (億人)
入院患者	?	5.2 ~ (百万人)
死亡(弱毒型ウイルス)	40 - 100	7.4 - 147 (百万人)
(強毒型ウイルス)		20 - 360 (百万人)

# ワクチン、抗ウイルス剤等の準備が無い場合の最悪のシナリオ

### 新型インフルエンザの健康被害

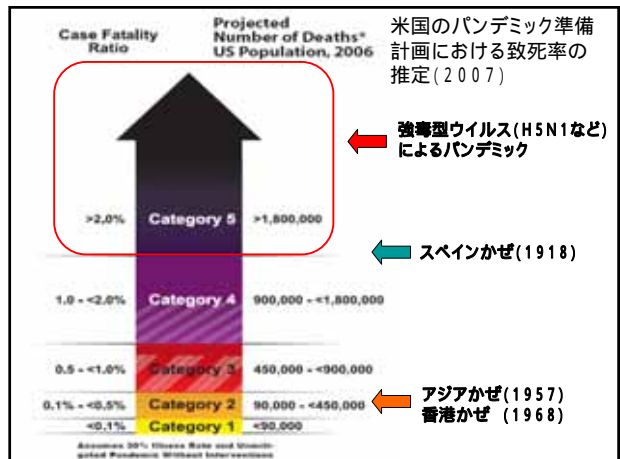
大流行	流行年	世界人口	死亡者数	日本人口	死亡者数
スเปนかぜ	1918	18億	4000万~1億	0.55	45万~
アジアかぜ	1957	28.5	200万~	0.92	8000
香港かぜ	1968	35	100万~	1.0	2000~
H5パンデミック	20XX	67	4000万~3.6億(?)	1.3	17~64万(?)

- 過去の新型インフルエンザウイルスは弱毒型であり、呼吸器に限局した「インフルエンザ」であった。
- 危惧されるH5型新型インフルエンザは、強毒型の可能性が高く、重症患者と高い致死率を示すことが想定される。
- 生活様式、環境が大きく変化している。
- 途上国における健康被害が90%を占めるであろう。

• スเปนかぜが最悪のシナリオではない。  
• スเปนかぜを最悪とした事前準備・対応計画は、不十分。

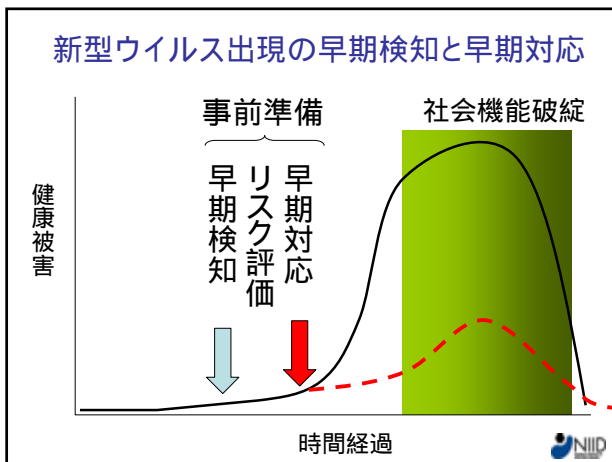
Table 1. Pandemic Severity Index by Epidemiological Characteristics

Characteristics	Pandemic Severity Index (PSI)				
	Category 1	Category 2	Category 3	Category 4	Category 5
Case Fatality Ratio (percentage)	<0.1	0.1-0.3	0.5-1.0	1.0-2.0	≥2.0
Excess Death Rate (per 100,000)	<30	30-150	150-300	300-600	≥600
Illness Rate (percentage of the population)	20-40	20-40	20-40	20-40	20-40
Potential Number of Deaths (based on 2006 U.S. population)	<90,000	90,000-450,000	450,000-900,000	900,000-1.8 million	≥1.8 million
20 <sup>th</sup> Century U.S. Experience	Seasonal Influenza (illness rate 1-20%)	1957, 1968	None	None	1918 Pandemic



日本における健康被害	
・ スペインかぜ(1918-19年)	発症 38 ~ 42% 死亡 38 ~ 45万人(本土の人口5500万人)
・ 次回の大流行における予想	
厚労省(新型インフルエンザ対策行動計画, 2005年)	発症 25% 受診 1300 ~ 2500万人 入院 53 ~ 200万人 死亡 17 ~ 64万人(現在の人口13000万人)
米国CDC(2006年)	死亡 78万人以上(スペインかぜ程度の場合)
Lowy研究所/オーストラリア国立大学(2006年)	死亡 210人(強毒型は考慮されていない)
米国保健省パンデミック演習(致死率20%と推定, 2007年)	死亡 650万人

鳥インフルエンザ(H5N1)による パンデミック対策の基本戦略(WHO, 2006)			
新しいウイルスが 鳥などで見つかる	人への感染リスク: 低	1	鳥ウイルスの コントロール
	人への感染リスク: 高	2	
	人から人への感染: 無し~非効率	3	
パンデミック警戒期	人から人への感染: 増加傾向	4	早期封じ込め
人の感染が確認	人から人への感染: 増加	5	
パンデミック期	人から人へ容易な感染	6	大流行対策



- ### 今、緊急事前準備が必要な理由
1. 鳥、動物、人での感染が続き広がるに従って、新型ウイルス出現の可能性が高まる。
  2. 渡り鳥の移動阻止や全鳥類の処分は不可能である。
  3. 新型インフルエンザが出現すれば、短期間に全世界に拡がり、膨大な健康被害が生じる。
  4. 大流行が起こると、医療サービス、物流、交通等が停滞・破綻し、エネルギー危機、食糧危機が生じる。
  5. 社会機能、経済機能の破綻が生じ、社会不安、パニックや暴動が起こる。
  6. 新型インフルエンザ出現後にワクチン開発や抗ウイルス薬の増産をしても、第1波には間に合わない。
  7. 新型インフルエンザ準備対応への事前投資は、他の感染症の流行や災害など際し、被害の減少と社会危機対応に役立つ。

- ### H5N1 新型インフルエンザ準備対応計画
- 目的
- ・ 大流行の予防阻止・発生遅延・発生リスクの最小化
  - ・ 健康被害(患者発生、死亡)を最小限度に抑える
  - ・ 社会活動・社会機能を維持する
- 行動計画(健康問題に関連する問題)
- ・ 鳥インフルエンザ流行を制圧する
  - ・ 感染源となる鳥との接触を断ち、鳥からの感染を防ぐ
  - ・ ヒトと動物のサーベイランス(新型ウイルスの早期検知)
  - ・ 公衆衛生上の介入
  - ・ ワクチン政策
  - ・ 抗ウイルス剤
  - ・ 医療サービスの維持・確保
  - ・ 情報提供(風評、パニックを防止)

- ### 新型インフルエンザ計画
- 社会の危機対応・危機管理問題
- ・ 大流行が起こる可能性を減らす、遅らせる
  - ・ 健康被害を最小限に抑える
  - ・ 社会・経済機能を維持する
- 国家パンデミック委員会による統一的指導
- 地方、各分野、機関等でのパンデミック委員会
- 1) 事前準備計画
    - 1) 大流行以前に大流行(準備・対応)計画を作成
    - 2) 大流行以前に事前準備計画を実行
    - 3) 大流行時の対応行動計画を実施可能にしておく
  - 2) 新型インフルエンザ出現時の対応計画
    - 4) 流行の進展に応じてリスク評価・予測、リスク管理
    - 5) 対応行動計画の実施時期・実施項目の判断と実施

遅滞なく、必要かつ十分な対応  
無駄な対応の防止
  - 3) 大流行による被害からの回復計画

## 新型インフルエンザ対策行動計画

平成17年11月 新型インフルエンザ対策行動計画  
政府内の責任担当部局

- 新型インフルエンザ対策関連省庁連絡会議(内閣府)
- 新型インフルエンザ対策推進本部(厚労省)
- 高病原性鳥インフルエンザ対策本部(農水省)
- 鳥および新型インフルエンザ対策推進本部(外務省)
- 新型インフルエンザ対策本部(文科省)

平成19年11月

- フェイズ6(大流行)の際には、総理大臣が本部長

## 鳥インフルエンザに関する関係省庁対策会議

- 内閣官房(官房副長官補)
- 内閣府
- 警察庁
- 防衛庁
- 総務省
- 法務省
- 外務省
- 財務省
- 文部科学省
- 厚生労働省
- 農林水産省
- 中小企業庁
- 国土交通省
- 海上保安庁
- 環境省

- 経済産業省
- 金融庁

## 新型インフルエンザ対策ガイドライン

- 平成19年3月27日(厚労省)

検疫

サーベイランス

積極的疫学調査

医療体制

医療機関での診断検査

医療施設での感染対策

ワクチン接種

抗インフルエンザ薬

事業所・職場での対策

個人、一般家庭、コミュニティ、市町村での感染対策

情報提供・共有(リスクコミュニケーション)

埋火葬の実施

### 1) 計画と連携

対応組織の全体像

国(内閣府): フェイズ6では首相が本部長

厚労省、外務省、農水省 その他多数

地方自治体 実施主体

第一戦の現場

各企業、団体

個人

指揮命令系統とバックアップ体制

地方における自立、自給自足体制

**中央政府トップのリーダーシップの下に、  
国家パンデミック危機管理委員会(仮)が必要**

### 2) サーベイランス

早期発見

早期情報伝達、共有

早期判断(リスクアセスメント)

早期対応

ジレンマ: 拙速による誤判断の恐れ

正確さの追及による判断の遅れ

診断基準

全身感染、新しい疾患、症例定義、報告基準

迅速診断キットの限界

ウイルス学的検査

迅速、高感度、正確、簡易、安価



## 新型インフルエンザの可能性評価

- **リスク評価とリスク管理のための必要事項**

・迅速、正確な情報の入手

・科学的根拠の裏づけ

- **新型インフルエンザでは緊急判断が要求される**

・不十分な情報が得られない

・不正確な情報も含まれる

・最悪のシナリオも考慮する必要。

### 判断の際のジレンマ

・正確な情報や科学的根拠を待っているのは手遅れ。

・誤った判断は大きな社会的影響をもたらす。

・誤判断や後からの批判は避けられない。

原則: 健康問題 >> 経済問題



### 3) 予防と封じ込め

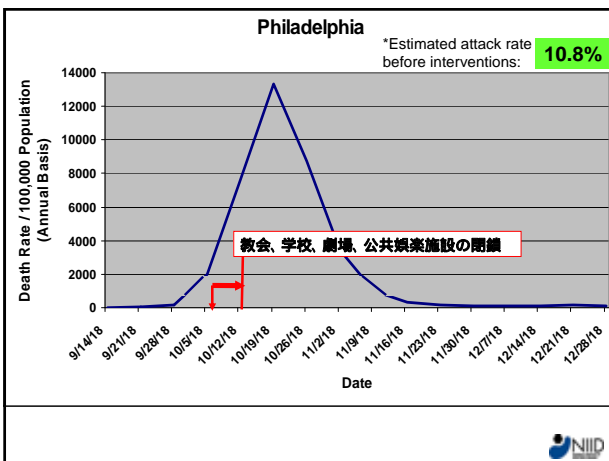
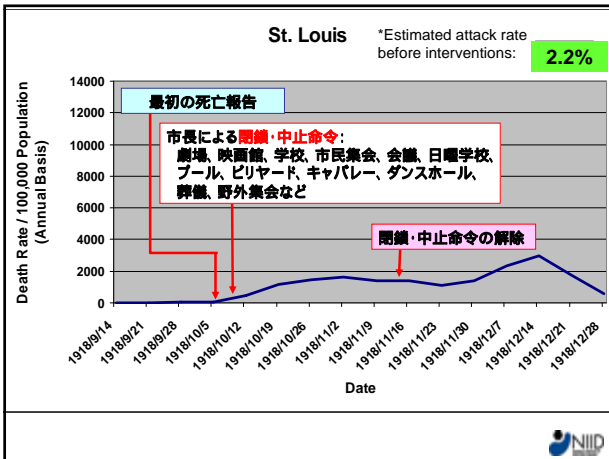
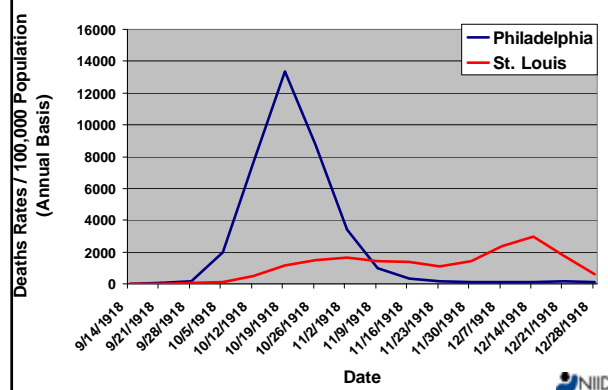
#### 公衆衛生上の介入

渡航制限、入国制限、国境閉鎖  
 海外居住者への対応  
 隔離、検疫、停留、追跡調査  
 入院勧告  
 接触者：登校禁止、出勤禁止、  
 受診、入院制限、自宅待機  
 学校、職場閉鎖、出勤制限  
 不要不急の集会・興行の自粛、行動制限  
 交通規制、交通遮断

問題点：効果 vs. 損失  
 人権問題、プライバシー  
 ロジスティクス

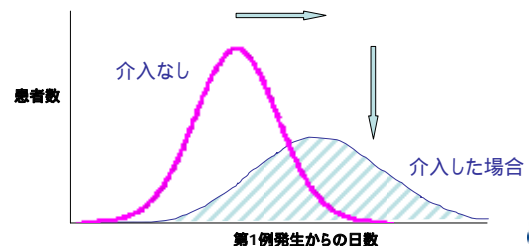


1918 Death Rates: Philadelphia v St. Louis



### 大流行時における 社会に対する公衆衛生的介入の目的

1. 大流行のピーク時期を遅らせ、平坦化させる。
2. ピーク時における医療サービスへの負荷・被害を減らす。
3. 感染者、発症者、受診者、入院者、死亡者の同時多発を減らす。⇒ 社会機能への影響を減らす。
4. 時間稼ぎ(ワクチン供給等の対策の実施のため)。



## 接触制限 (social distancing)と感染コントロール

- 社会的距離の確保(接触機会への介入)
  - 隔離と検疫
  - 外出自粛、制限
  - 小児の予防的閉じ込め(学校閉鎖を含む)
  - 集会、興行等の中止
  - 公共交通機関の制限
  - 仕事の継続確保(インターネット、電話、ファックス)
- 感染コントロール(ウイルス伝播への介入)
  - マスク、レスピレーター
  - 咳エチケット
  - 手洗い、手指の衛生
  - (表面の汚染除去、消毒)



## H5N1型高病原性鳥インフルエンザの 指定感染症への指定 (平成18年6月、19年6月更新延長)

都道府県知事は

1. 患者の強制入院
2. 就業の制限
3. 接触者への健康診断実施

などが措置できる。  
検疫感染症に指定されたことで、  
検疫所でも感染が疑われる人に対する検査  
などが可能になる。



## 抗ウイルス剤の使用政策

- 新型インフルエンザ出現時には、早期のワクチン大量供給は不可能
- 抗インフルエンザ薬の使用は不可欠
- 緊急増産、緊急輸入は不可能
- 事前備蓄が不可欠
- 備蓄方法、使用方法を策定しておくことが必要
  - 優先投与対象群
  - 投与方式(予防、治療)
  - 備蓄量(患者数; 第2、第3波の可能性)
  - 予算措置
  - 輸入、購入、備蓄・供給体制
  - 有効期限、更新



## インフルエンザ大流行における抗ウイルス剤使用

- ワクチン供給までは、**抗ウイルス剤の活用は必須**
- 効果、**特效薬ではない**: 重症化予防? 死亡予防?  
新型ウイルスに対する効果? 薬剤感受性、投与量・投与期間  
H5N1型鳥ウイルス: 全身感染 + サイトカインストーム
- 製造能力の限界: 緊急製造・供給は不可能
- **事前備蓄が必要**
  - 何を? 経口ノイラミニダーゼ阻害剤、(アマンタジン)
  - 如何に? 国家備蓄・地域備蓄・国際備蓄
    - 費用、法的問題、保存方法、場所、保存期間
  - 備蓄量? 製造量、予算、供給量、必要量(使用方法)
  - 価格? 製造メーカーとの協議
  - 費用負担? 国、自治体、保険機関、個人
  - 使用方法? **早期治療** > 予防投与 > 早期封じ込め
    - 優先順位**、供給体制、法的問題
  - モニター体制? 感受性、効果、**副作用**、**耐性ウイルス**
- 他の国からの供給依頼への対応?



## 我が国の抗ウイルス剤政策

ノイラミニダーゼ阻害剤(Oseltamivir)

年間輸入量 1500万人分

年間使用量 600万人分

**備蓄量(Tamiflu) 2800万人分(人口の22%)**

国家+地方自治体 2400万人分

市場流通備蓄 400万人分

(Relenza) 135万人分

優先投与対象 医療従事者(100万人)

使用方法

治療投与; 早期治療

(予防投与; 長期投与, 暴露後予防投与)

モニター体制

耐性ウイルスの出現

効果、副作用

備蓄期間; 5年間; (10年以上も可能)

毎年、備蓄の一部を市場に回し、新たな備蓄を行なう?

価格: 長期計画に基づく値引き



## H5N1ウイルスに対する抗ウイルス剤の問題点

- 副腎皮質ステロイドはウイルス増殖を促進して逆効果
- サイトカインストームを抑制しても臓器傷害が起こる。
- ヒト型に変化すると、更に重症の全身感染を起こす?
- アマンタジンは耐性が生じやすい。  
Clade 2.2 (M2: L26I, S31N)
- タミフル耐性ウイルスの出現も報告されている。  
NA: H275Y, S295N
- Clade2のウイルスにはタミフルの効果は低い?
- ウイルス血症・全身感染には吸入剤の効果は低い?
- 腸管感染を起こすので経口剤の吸収が悪い?
- 治療用としては注射剤の必要性
- ウイルス遺伝子RNA複製阻害剤への期待
- 予防用として長期結合型吸入剤への期待
- 企業・団体等による備蓄(社員、家族向け等)
- 個人備蓄
- 有効期限の延長、更新



## 新型インフルエンザワクチン政策

### 新型インフルエンザ大流行対策の鍵を握る

- ・効果は100%ではない
- ・供給開始には時間がかかる
- ・供給量には限界がある
- ・事前備蓄の可能性が出てきた



## 日本におけるH5N1ワクチン開発方針

- ・ 新型インフルエンザの出現は明日かもしれない
- ↓
- ・ 高い免疫原性をもつ
- ・ 抗原量を節約する
- ・ 現有設備を用い、現行ワクチン製造方法に基づく
- ・ 全粒子ワクチンの製造承認が保持されている
- ↓
- ・ 発育鶏卵増殖
- ・ 全粒子
- ・ ホルマリン不活化
- ・ アルミアジュバント添加 (国内唯一の認可アジュバント)

## H5N1 ワクチン開発(日本, 2004~)

2004 ~ : 厚生労働省による国の計画

試験ワクチン A/Vietnam/1194/2004(H5N1)

### NIBRG-14

RG-modified HA + NA; 6 genes from A/PR/8

### 不活化全粒子ワクチン

(15, 5, 1.75 µg HA + Alumアジュバント)

非臨床試験: 2005年5月 ~

安全性 確認

免疫原性 良好

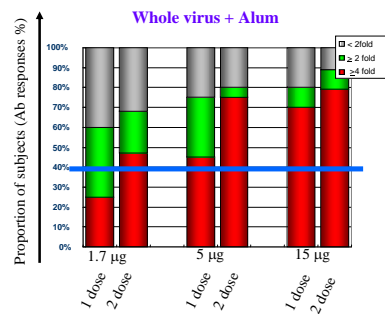
臨床試験 (第1相) 2006年前半

臨床試験 (第2相 + 第3相) 2006年後半

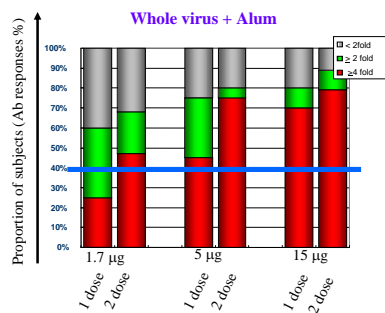
製造承認 2007年後半



## Sero-conversion rate of NT antibody after first and second vaccinations



## Sero-conversion rate of NT antibody after first and second vaccinations



## 安全性

- ・ 450名の接種者において、国際基準 (ICH E2B guideline) における副反応は認められなかった。
- ・ 全身反応、局所反応は、ワクチン接種量に対応している。
- ・ すべての接種者で、重篤な副反応、副作用は認められなかった。

**第1相臨床試験において、  
免疫原性、安全性が確認された。**



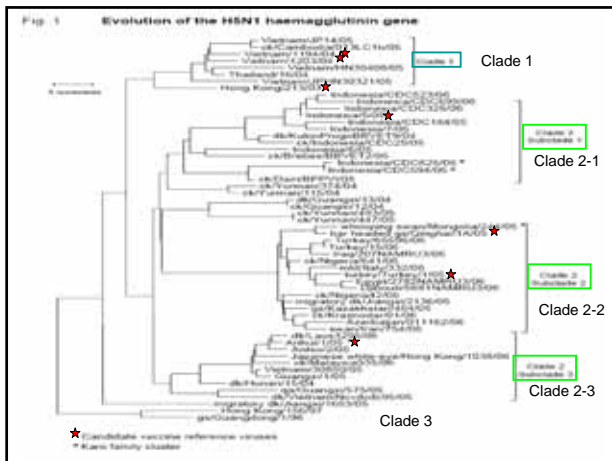
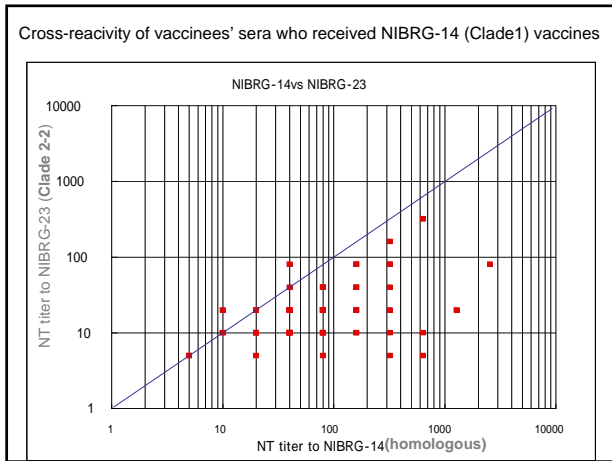


Table 1. HEMAGGLUTINATION INHIBITION REACTIONS OF INFLUENZA H5N1 VIRUSES

STRAIN DESIGNATION	REFERENCE FERRET ANTISERA												
	VM1154	UN1203	TH16	IND-R	IND-SST	IND-SST	TH16	WSN244	BH214-R	TY121-R	OKM115	ANH1	G11
1 AVIETNAM/1194/2004 <sup>1</sup> ★	300	160	nd	20	nd	nd	nd	20	20	<20	nd	nd	nd
2 AVIETNAM/1203/2004 <sup>1</sup> ★	300	160	160	10	<10	80	<10	<10	40	<20	160	10	20
3 ATHALAND/16/2004 <sup>1</sup> ★	nd	160	160	10	<10	40	<10	<10	40	nd	80	<10	10
6 INDONESIA/5/2005/CC-CR-2 <sup>2</sup> ★	80	<10	<10	300	300	160	40	20	80	40	40	40	20
6 INDONESIA/CC-CR-2006 <sup>3</sup>	nd	40	20	300	640	80	40	40	80	nd	20	20	10
7 INDONESIA/CC-CR-2006 <sup>3</sup>	nd	40	10	80	40	1280	40	40	160	nd	40	40	20
8 ATURKEY/11/2005 <sup>4</sup>	80	20	<10	40	40	1280	640	640	1280	320	20	40	40
9 AVI-SINANING/244/2005/SJRG-163243 <sup>1</sup>	80	20	10	40	80	640	320	320	640	320	20	10	10
10 AB-H GOOSE/QUANG/1/1/2005/SJRG-163222 <sup>1</sup> ★	80	10	<10	40	80	320	80	1280	320	160	40	20	20
11 ATURKEY/TURKEY/11/2005/NIBRG-53 <sup>1</sup> ★	80	<40	nd	80	nd	nd	nd	320	160	320	nd	nd	nd
12 ADUCK/HUNAN/15/2005 <sup>4</sup>	nd	80	80	20	20	20	<10	<10	20	nd	160	160	nd
13 ANHUI/1/2005 <sup>4</sup> ★	nd	40	20	<10	<10	20	10	10	40	nd	160	640	160
14 ANGUANG/1/2005 <sup>4</sup>	nd	10	20	20	10	10	<10	<10	40	nd	nd	320	160

<sup>1</sup> Clade 1  
<sup>2</sup> Clade 2, Subclade 1  
<sup>3</sup> Clade 2, Subclade 2  
<sup>4</sup> Clade 2, Subclade 3



## パンデミックワクチン

- 実際に新型インフルエンザウイルスが出現した後に、**新型ウイルスに基づいて開発、製造するワクチン**
- **流行ウイルスと抗原性が一致するので、効果は高い。**
- **開発、製造、出荷までに6ヶ月以上の時間がかかる。**  
第1波の流行には間に合わない。  
適当なワクチン製造株が開発できる保証はない。
- **製造量は発育鶏卵の供給量に依存する。**  
発育鶏卵供給の端境期だと、1年以上かかる。
- **大流行時、担当者の欠勤等で開発・製造能力が維持できない危険。**
- **十分な安全性、有効性の検証が時間的に不可能。**
- **徐々に出荷されるワクチンの接種優先順位？**
- **ワクチン接種後、1ヶ月しないと免疫を賦与できない。**

## 新型候補(プレパンデミック)ワクチンの備蓄

- 従来、**新型ウイルスの出現予測は不可能であり、事前備蓄は出来ない**と考へられていた。
- **鳥強毒型H5N1型は、事前からモニターが可能で、ある程度流行を予想できる。**
- **事前にワクチン製造・備蓄しておけば、開発・製造にかかる時間が大幅に短縮できる。事前の安全性試験にも時間がある。**
- **事前接種で基礎免疫を賦与(プライミング)しておけば、緊急時のブースター接種で、短期間に免疫を高められる。**
- **アジュバント添加により広い交差免疫を誘導でき、多少の抗原変異や別のクレードのウイルスにも対応可能。**
- **国民の70%以上にプレパンデミックワクチンを事前接種しておけば、大流行の発生は回避できる可能性がある。**
- **実際の流行ウイルスの亜型や抗原性が大きく異なる可能性。**
- **大勢に事前接種した場合、多数の副作用が生じる危険。**
- **有効期限を過ぎたワクチンの処分、無駄(?)な支出。**

## プレパンデミックワクチンの備蓄計画

事前製造と備蓄計画  
3000万人分を事前備蓄(平成18、19、20年度)

- A/Vietnam/1194/2004(H5N1) Clade 1
- A/Indonesia/5/2005(H5N1) Clade 2-1
- A/Anhui/1/2005(H5N1) Clade 2-3

接種対象: 社会機能維持に必須の職種  
その他  
一般国民(?)

備蓄方法: 原液として(最終製品化には1ヶ月必要)  
一部を小分け最終製品として

接種時期: 第4相以後  
一部を第3相で(プライミング)?

保存期間: 3年間  
期限切れへの対応、更新計画

## プレパンデミックワクチンの使用方法

### 接種時期

- 新型インフルエンザ出現後(第4相以後)  
ワクチン接種後3~4週間後に免疫が獲得される。  
ある程度の副作用も許容される(バランス問題)。
- 新型インフルエンザ出現前(第3相で事前接種)  
プライミング: 新型インフルエンザ発生時直ちに免疫が有効。  
新型ウイルスが備蓄ワクチンと異なった場合に無駄になる。  
健康な人に副作用が起こった際の責任。

### 接種対象

- 社会機能の維持に必須の職種(責任と義務、国民の理解)
- ハイリスク者、次世代を担う若年者(国民の選択、合意)
- 国民全員: 流行の際に健康被害の最小化が期待できる。  
大流行への進展を抑制・阻止できる可能性。  
大規模な副作用の可能性。

## 新型インフルエンザに対する ワクチン政策の考え方

- 有効性が十分に確認されたワクチンを少数者に接種するよりも、有効性が多少不十分なワクチンでも多数に接種した方が、社会全体での健康被害抑制効果は高い。
- 緊急時においては、早急にワクチン接種を行う必要があるため、十分な有効性と安全性を確認するために時間を割くことは不可能である。  
従って、ワクチン接種による健康被害は、ある程度許容せざるを得ない。
- これらに関しては、事前に国民に対して十分に説明し、理解を得ておく必要がある。

## 4) 医療の提供

医療従事者の確保、バックアップ  
医療施設、ベッドの確保  
特定病院; 隔離、措置入院; 一般病棟  
患者救急搬送体制  
新型インフルエンザ患者の治療  
一般患者への医療提供の確保  
不急医療の制限、延期  
医薬品、医療器材の供給確保  
抗インフルエンザウイルス薬、抗生物質  
PPE器材、呼吸補助装置、酸素  
院内感染対策  
給食  
環境衛生、廃棄物処理



## 5. 医療提供の維持・確保

### 医療サービス最は最も破綻しやすい

- 多くの重症患者が医療機関に押しかける
- 院内感染が起こりやすい
- 医療従事者が最も感染を受ける危険がある
- 医療従事者の休業は医療サービスの破綻に直結する
- 他の医療機関による支援は期待できない
- 患者の転送は困難
- 物流の停滞により、医薬品、機材、酸素等の供給不足
- 救急医療、救急搬送の停滞、破綻
- 入院患者への給食、廃棄物処理、環境整備サービスの破綻



## 5. 医療提供の維持・確保

### 医療サービス最は最も破綻しやすい

- 多くの重症患者が医療機関に押しかける
- 院内感染が起こりやすい
- 医療従事者が最も感染を受ける危険がある
- 医療従事者の休業は医療サービスの破綻に直結する
- 他の医療機関による支援は期待できない
- 患者の転送は困難
- 物流の停滞により、医薬品、機材、酸素等の供給不足
- 救急医療、救急搬送の停滞、破綻
- 入院患者への給食、廃棄物処理、環境整備サービスの破綻



## 医療提供体制の維持・確保

### 医療サービスの確保は必須である

- 大流行時には最も重要事項
- 第一線医療機関における対応計画の作成:  
事前準備と対応計画
- 調整と支援、補填・予備計画の整備と準備
- 医療従事者の確保  
ワクチン、抗ウイルス剤の優先投与対象  
ボランティアの活用  
非勤務有資格者、医学生、看護学生、獣医師等
- 医薬品、機材、必要物資の備蓄、確保
- ベッド、病室の確保(非医療施設の転用も考慮)

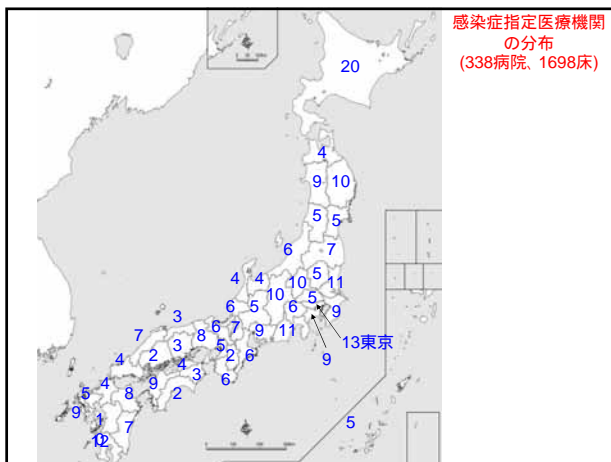


### 新型インフルエンザ医療体制の概要

段階	当該都道府県内の患者数	入院医療に対応する医療機関	入院の位置づけ	振り分け
一	いない	感染症指定医療機関(即応体制)	勧告措置による隔離入院	発熱相談センター 発熱外来
二	発生	感染症指定医療機関等	入院措置解除 軽症者は自宅 重症者は入院	
三	増加	原則として全ての医療機関		発熱相談センター 発熱外来
四	膨大	病床の増設 公的研修施設等		
五	終息傾向	全ての医療機関 平常への復帰	発熱相談センター 発熱外来	発熱相談センター 発熱外来

第一段階： 国外もしくは国内において新型インフルエンザ患者が発生したが、当該都道府県内にはまだ患者が発生していない段階

- 都道府県等は、**保健所等に発熱相談センター**を設置
- 新型インフルエンザの**入院診療**を行う以下の医療機関(感染症指定医療機関等)は、即応体制をとる
  - **感染症指定医療機関**(特定、一類、二類)
  - **協力医療機関**(都道府県等が病床の確保を要請した機関)
- これらの医療機関は、施設の規模等を勘案した上で新型インフルエンザ受け入れ可能人数を事前に試算する(指定病床や陰圧室に限定せず)
- 都道府県等は、これらの試算をもとに措置入院による**新型インフルエンザの入院可能病床総数を把握しておく**
- 都道府県等は、これらの医療機関の準備を支援する



第二段階： 当該都道府県内に新型インフルエンザ患者が発生し、入院勧告措置に基いて感染症指定医療機関等で医療が行なわれる段階

- 一般医療機関、診療所において「要観察例」に該当する患者を診た場合、保健所に連絡・相談の上、**感染症指定医療機関等に転送**し、任意入院を勧奨する
- 保健所は、「**確定例**」患者については**感染症指定医療機関への入院を勧告**する
- 都道府県等は、新型インフルエンザ感染拡大の防止と混乱軽減のため、**発熱外来を設置**する。発熱外来の形態は、都道府県等の特性に応じて決める

第三段階： 新型インフルエンザ患者が増加し、入院勧告措置が解除され、当該都道府県内の全ての入院医療機関において、新型インフルエンザに使用可能な病床を動員して対応する段階

- 都道府県等は、入院勧告による感染拡大抑制効果が得られなくなった場合、または感染症指定医療機関等が満床となった場合、国と協議した上で**入院勧告を中止**する
- 医学的に**重症と判断される患者を入院**とする
- 軽症患者、慢性期患者には**自宅療養**を勧める。また、医療機関は、待機的入院、待機的手術を控える
- 感染症指定医療機関等**以外**で新型インフルエンザ診療を行う場合、協力医療機関として都道府県等に届出を行なう
- 都道府県の判断により、新型インフルエンザ診療とは**分離**された医療機関を設置してよい
- **発熱外来は患者振り分け、プライマリケア等を担当**する



**第四段階：入院が必要な新型インフルエンザ患者数が膨大となり、医療機関内の既存の病床以外にも、新たに病床を増設することが必要となる段階**

- 都道府県等は、入院医療が必要な新型インフルエンザ患者が増加し、医療機関の収容能力を超えた場合は、医療機関以外でも医療を提供できる体制を確保する
  - 公的研修施設などを転用する
- 都道府県等は、地域医師会と連携し、医療従事者の訪問診療などを行う



1918年スペインかぜインフルエンザ

**第五段階：新型インフルエンザの流行が終息傾向に入った段階**

- 都道府県等は、新型インフルエンザの流行が終息段階に入ったと判断された時点で以下を実施する
- 発熱相談センター、発熱外来の**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**の促進
- **被害の把握と分析**
- 新型インフルエンザ**第二波**への準備
- 新型インフルエンザに罹患し、免疫を獲得した医療従事者等については、以降積極的に診療参加が望まれる

### 社会・経済活動への影響

- **膨大な健康被害**
    - 罹患者と死亡者の同時・多数発生 → 就労者の大幅減少
    - 世界全体・国内全体で同時に起こる
  - **2次的な社会活動・社会機能・経済活動への影響**
    - 医療サービス
    - 社会機能の維持に不可欠な職種
    - 生活必需ライン(エネルギー、食糧供給、交通・運輸)
    - 社会安全保障
    - 社会活動・経済活動の停滞・破綻
    - 経済的影響(世界大恐慌)
- 危機対応と危機管理(健康問題のみでは収まらない)**
- 外部からの支援は期待できない
  - 各レベルで独立対応体制・自給自足体制の確保が必要
  - 国・地方・民間および国際的な対応・協力が必要



### 新型インフルエンザ大流行による経済的影響予測

- カナダ経済団体
  - 1930年以上の大恐慌(北米で3万5千社倒産)
- 世界銀行、WHO
  - 世界GDPは4兆ドル(3.1%)の減少
  - 死亡率1%につき1.5~1.8兆ドルの損失
- オーストラリアLowy研究所
  - 最悪で世界GDPが4.4兆(4.4 trillion)ドルの損失
- 米国国家安全保障会議
  - 米国だけで~6380億ドルの損失
- Fitch
  - 生命保険支払い EU 349億ドル; 米国 180億ドル
- 第一生命総合研究所
  - 日本のGDPが20兆円(4.1%)減少
- オーストラリア農業経済資源局
  - 日本のGDPが30兆円(6.1%)減少



### 公衆衛生上の介入

- 新型ウイルス出現後の初期には有効(**フェーズ4, 5**)
  - 国内への進入、国内での流行拡大を遅らせる。
  - 水際作戦(国境閉鎖、入国制限、検疫、停留など)
  - 時間稼ぎ
  - 社会機能への影響を減らす
- 流行拡大の際(**フェーズ6**)では、感染リスクを減らす。
  - 感染を受ける機会：人ごみ等への外出
    - ・職場、通勤
    - ・学校、通学
    - ・買い物(食料品、日用品)
  - 職場閉鎖
  - 学校閉鎖
  - 大型商店閉鎖
- ・集会、興行など
- ・公共交通機関
- 開催自粛
- 交通遮断



## 新型インフルエンザ大流行に対する 企業、事業所等の事前準備と対応行動計画

出現する前には、正確には予測は出来ない要素

- 新型ウイルスの病原性、病像
- 人々間の伝播効率(R0)、伝播速度
- 罹患率、致死率
- その他

過去の新型インフルエンザ大流行に基づく仮定:

- 欠勤率 25～35%
- 流行期間 8週間(2ヶ月)  
第2波、第3波が続く



## 企業・事業所等における準備対応計画 基本的な考え方

- 企業活動を維持・継続し、社会的責任を果たす。
- 企業の経済的被害を最小限度にとどめる。
- 従業員および家族、顧客、取引業者の健康・安全を維持・確保する。
- 政府、地方、地域の準備・対応計画に協力し、緊急時には社会全体のための対応(店舗・職場の閉鎖、企業活動の停止・延期等を含む)を優先する。



## 企業・事業所等における準備対応計画 (1) 基本理念・基本原則の確立

1. 職員の欠勤、復帰時期の理念・原則
2. 雇用、給与の保証に関する原則
3. フレックスタイム、在宅勤務の理念・原則
4. 在宅勤務のためのインフラ整備
5. 職場におけるインフルエンザ拡大予防の理念
6. 新型インフルエンザが疑われる職員への処置方法、対策の理念、原則
7. 流行地域への職員の渡航、現地駐在の職員・家族の帰国、搬送、医療に関する理念、原則
8. 流行時における対応計画の実施と中止、企業活動等の停止・中止に関する権限者、条件、手続き等
9. 職場における必要物資の備蓄
10. エネルギーの節約

## 企業・事業所等における準備対応計画 (2) 企業活動の継続・維持計画(BCP)の基本指針

1. 新型インフルエンザ対策委員会の設置
2. 必要不可欠な社員と顧客、業者の特定
3. 代替作業員の確保と訓練
4. 製品需要・供給のシナリオを作成
5. 国内、国際間の移動・物流体制の影響を算定
6. 大流行時の事態予測、経済的損失の算定
7. 企業活動の維持・継続のための準備対応計  
・職員、作業員、原料入手、販売物流など  
・海外支店等に対する指示
8. 企業活動の縮小、休止、停滞、破綻などの対応計画
9. 最新情報の入手と計画の変更体制
10. 緊急時の通信、連絡計画と体制の確立
11. 緊急対応計画に基づいた定期的な予行演習



## 企業・事業所等における準備対応計画 (3) 従業員、顧客、取引業者の対策

1. 社員、従業員における欠勤数の予測・算定
2. 社員・従業員同士や、顧客、取引業者との接触方法
3. インフルエンザワクチン接種の推奨、実施方法
4. 医療機関へのアクセス、可否条件、方法
5. メンタルサポート機関へのアクセス、方法
6. 必要不可欠な社員および重要顧客、取引業者の特定と、対策計画への組み入れ。
7. 欠勤職員、従業員のバックアップ体制



## 企業・事業所等における準備対応計画 (4) 従業員と顧客の保護対策

1. 全ての事業所に、感染防御資材を提供・確保  
(ハンドソープ、ティッシュペーパー、マスク、ビニール袋、ゴミ箱など)
2. 従業員、顧客との連絡方法の確保
3. 発症した従業員、顧客への対処方法
4. 緊急時に利用できる医療機関の確保
5. 従業員の家族が発症した際の対処方針

企業・事業所等における準備対応計画  
(5) 従業員への情報提供と教育

1. 新型インフルエンザに関する基礎知識
2. 準備・対応対策計画に関する事前の情報提供
3. 通勤、外出時の感染暴露機会を最小限にする
  - ・ラッシュアワー、公共交通機関を避ける
  - ・出勤の最小限化
  - ・昼食などの弁当持参
4. 大流行時における必要な予防方法  
(外出制限、手洗い、咳エチケットなど)
5. 情報提供、対応指示の伝達方法の適切性
6. 海外在住職員、家族のための対応
7. 不安、恐怖、風評、誤情報への対処方法
8. 在宅職員、家族患者へのケアに関する情報提供
9. 従業員、取引業者、顧客との情報・連絡方法の確保  
(ホットライン、インターネットなど)

企業・事業所等における準備対応計画  
(6) 外部組織との連携と地域への協力

1. 損害保険会社や医療機関との準備対応計画の共有と、損害補償、対応能力の検討
2. 政府、自治体、保健所、指定医療機関等との準備対応計画の共有と、対応能力の検討
3. 緊急時の地域社会へ寄与・協力すべき事項について、自治体、保健所、公共機関、医療機関、住民などとの協議・検討
4. 地域社会への寄与の強化のために、他企業との協力関係、情報共有の構築
5. 地域における予行演習等への参加

新型インフルエンザに対する家庭での準備(米国)

**基本方針： 外出・出勤・登校せずに、家庭に篋城する！**

**事前準備**

- ・ 新型インフルエンザに関する情報の収集と理解
- ・ 大流行の際の家庭、個人レベルの危機対応計画を立てる  
非常用食糧、日用品の備蓄(10日分~2ヶ月)、体温計  
医療機関の確認  
仕事、勤務、家事のバックアップ
- ・ 普段から健康的な生活に心掛ける  
禁煙、睡眠、栄養、休養、うがい、手洗い(家族教育を含む)

**大流行発生時**

- ・ 正確な情報入手。
- ・ 風評に惑わされず、冷静に対応(パニックに陥らない)
- ・ 手洗い、うがいの励行
- ・ 出勤、登校の停止(在宅勤務体制)
- ・ 不必要な外出、集会参加、移動、旅行を避ける
- ・ 発症した際には、必要に応じて、早めに医療機関を受診
- ・ 患者は外出や人との接触を避ける



家庭における準備計画  
(1) 流行に備えた準備

1. 水、食糧、日用品の備蓄(2週間分)
2. 家庭用医薬品の備蓄(解熱鎮痛剤、胃薬、かぜ薬、電解質液、ビタミン剤など)
3. 家庭での看護の仕方、調理のやり方などについて話し合っておく。
4. 地域グループでの緊急事態対策などに進んで参加し、理解と準備に努める。
5. 自治体などによる準備対策や緊急対応が機能するように、自分自身で参加・協力する。



家庭における準備計画  
(2) 流行を抑える方法

1. 石鹸水による手洗い方法、(うがい方法)を子どもに教え、自分自身も模範を示す。
2. 咳、くしゃみの際のエチケット(ティッシュペーパーで押さえ、その処理方法)を子どもに教え、自分自身も模範を示す。
3. 不必要な外出をしないように教える。
4. マスクの着用方法などの感染予防方法を教える
5. 病人に近づかないように教え、もし発病した際には学校を休ませる。
6. 学校閉鎖の際の家庭教育などの計画を立てる。
7. 日用品の買い物などの外出を最小限とする計画
8. 在宅勤務の際の対応計画



家庭における準備計画  
(3) 緊急時に備えて準備すべきもの

1. 調理済み食品、簡単に調理できる食品、缶詰など  
水、ジュース、電解質飲料  
ベビーフード、粉ミルク  
ペットフード
2. 体温計、血圧計、血糖計  
石鹸、アルコール系の手消毒薬  
解熱剤、下痢止め薬、ビタミン剤、電解質液  
常用医薬品等  
食器消毒剤  
懐中電灯、電池、ラジオ、缶切り  
ゴミ袋、使い捨て手袋、ティッシュペーパー、  
トイレトペーパー、使い捨ておむつ



## 5) 情報提供と共有

### リスクコミュニケーション

目的: 危機対応対策(健康被害の最小化、社会機能維持)の効果的实施と社会秩序、安全の確保。

要素: 正確、迅速、透明性、

準備: 政府、自治体における責任者の指定

メディアの協力、国民の理解と信頼

多元的情報収集

迅速、正確な情報解析と判断

一元的な情報発信(錯綜、混乱を避ける)

ポイント: 情報不足、不信感から風評が広がる

・パニックを防ぐためには、普段から情報共有が不可欠

・適切な解説、解釈が必要(俄か専門家の続出)

・状況、見通し等に関する悪い情報も適切に伝える

(気休め情報は逆効果)



## 最悪の事態に備えて十分な準備を!

・大流行以前に準備計画と行動計画を立てる

・事前準備計画を実行しておく

・大流行時の行動計画を実施可能としておく

新型インフルエンザ大流行対策準備における関係者の

・無知、無関心、無責任(危機意識・責任感の欠如)

・疲労、惰性化、緊張感維持の困難

大流行の発生は、“If”ではなく、“When”の問題である。



"The worst thing we can do is not prepare and think it will not happen"

我々が犯す最悪の事態は、十分な準備をしないことと、最悪のシナリオでのパンデミックは起こらないと考えることである。

"The truth of the matter is, there's a lot we can do about it."

問題の真相は、パンデミック対策に関して我々に出来ることは未だたくさんあるということだ。

"Failure to take necessary actions could be a mistake of historic proportions."

必要な行動をとらなければ、歴史上の大失策となるであろう。

Michael Osterholm

(米国国家安全保障会議、ミネソタ大学公衆衛生学部)

