

成人の新型インフルエンザ 治療ガイドライン

<新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業>

重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に関する研究

研究代表者 森島恒雄

<新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業>

成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究

研究代表者 大石和徳

<科学特別研究事業>

新型インフルエンザ等を起因とする急性呼吸窮迫症候群（ARDS）に対する体外式膜型人工肺（ECMO）療法の治療成績向上の為のシステム構築

研究代表者 竹田晋浩

成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン (厚生労働省ウェブサイト): http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/infuleza/kenkyu.html

13

成人の新型インフルエンザ 治療ガイドライン策定の背景

- ✓ 2009年～2010年のインフルエンザA(H1N1)pdm09流行時、わが国における初期の死亡率は海外と比較して低率
- ✓ 成人の重症呼吸不全例に対する体外式膜型人工肺(ECMO)の治療の報告→奏効率は低かった
- ✓ 十分な装備、治療ガイドライン整備、ECMOセンターへの搬送体制等の欠如が問題
- ✓ 中国において世界で初めての鳥インフルエンザA(H7N9)によるヒト感染事例
- ✓ 患者の大半は成人で多くは重症肺炎・急性呼吸促迫症候群を発症、患者の致命率は30%、重症呼吸不全患者に対してはECMOを用いた治療も



治療ガイドライン整備の必要性

重症度の観点からみたインフルエンザ患者の分類

<p>A群 入院管理が必要とされる患者</p>	<p>A-1群： 重症で生命の危険がある患者： たとえば、昇圧薬投与や人工呼吸管理等の全身管理が必要な例、肺炎・気道感染による呼吸状態の悪化例、心不全併発例、精神神経症状や意識障害を含むその他の重大な臓器障害例、経口摂取困難や下痢などによる著しい脱水で全身管理が必要な例、などがこれにあたる。</p> <p>A-2群： 生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断される患者： A-1群には該当しないが医師の判断により入院が必要と考えられる患者、合併症等により重症化するおそれのある患者、などがこれに当たる。なお、この群を、次の2群に分ける。</p> <p>A-2-1群： 肺炎を合併している患者 A-2-2群： 肺炎を合併していない患者</p>
<p>B群 外来治療が相当と判断される患者</p>	<p>上記A 群のいずれにも該当しないインフルエンザ患者</p>

成人の新型インフルエンザ治療ガイドラインより抜粋

表Ⅱ-2 群ごとに推奨される抗インフルエンザ薬とその注意事項

<p>A 群、入院管理が必要とされる患者</p>	
<p>A-1群：重症で生命の危険がある患者</p>	
<p>オセルタミビル（タミフル®） ペラミビル（ラピアクタ®）</p>	<p>重症例での治療経験はオセルタミビルがもっとも多い。経口投与が困難な場合や確実な投与が求められる場合、また、その他の事情により静注治療が適当であると医師が判断した場合にはペラミビルの使用を考慮する。その際、1日1回600mgを投与し、重症度に応じて反復投与を考慮するが、副作用の発現等に十分留意しながら投与する（3日間以上反復投与した経験は限られている）。なお、A-1群では吸入の困難な患者が多いと考えられるため、吸入剤の投与は避けるべきである。</p>
<p>A-2-1 群：生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断され、肺炎を合併している患者</p>	
<p>オセルタミビル（タミフル®） ペラミビル（ラピアクタ®）</p>	<p>オセルタミビルの使用を考慮するが、経静脈補液を行う場合、その他の事情により静注治療が適当であると医師が判断した場合にはペラミビルの使用を考慮する。なお、肺炎を合併しているこの群の患者では吸入剤の効果は限定されると考えられるため、吸入用製剤を投与適応から除外した。また、前述したように、ペラミビルの増量例や反復投与例における安全性は慎重に観察すべきである。</p>
<p>A-2-2 群：生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断され、肺炎を合併していない患者</p>	
<p>オセルタミビル（タミフル®） ペラミビル（ラピアクタ®） ザナミビル（リレンザ®） ラニナミビル（イナビル®）</p>	<p>オセルタミビルの使用を考慮するが、経静脈補液を行う場合、その他の事情により静注治療が適当であると医師が判断した場合にはペラミビルの使用を考慮する。なお、吸入投与が可能な例ではザナミビル、ラニナミビルの投与も考慮する。また、前述したように、ペラミビルの増量例や反復投与例における安全性は慎重に観察すべきである</p>

成人の新型インフルエンザ治療ガイドラインより抜粋

表Ⅱ-2 群ごとに推奨される抗インフルエンザ薬とその注意事項

B 群. 外来治療が相当と判断される患者	
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®) ベラミビル (ラピアクタ®)	オセルタミビルやラニナミビルあるいはザナミビルの使用を考慮する。ラニナミビルは1回で治療が完結するので、医療機関で服用することにより確実なコンプライアンスが得られるが、吸入剤であるので吸入可能な患者に使用することを考慮する。経口や吸入が困難な場合や、その他の事情により静注治療が適当であると医師が判断した場合にはベラミビルの使用も考慮できる。なお、 <u>外来での点滴静注や吸入投与に際しては患者の滞留時間も考慮し、特に診療所等で有効空間が狭い場合でも、飛沫感染予防策・空気感染予防策など他の患者等へのインフルエンザ感染拡散の防止策を考慮することが必要である。</u>

Ⅲ. 肺炎合併のない新型インフルエンザの治療

- 鳥インフルエンザA (H7N9)、A (H5N1) を想定
- 治療の中心：ノイラミニダーゼ阻害薬の投与
- 投与対象
 - 新型インフルエンザが培養やPCR等のウイルス学的検査で確定
 - インフルエンザ様症状があり、迅速診断検査（イムノクロマト法、以下同）でインフルエンザAが陽性であるがサブタイプが不明
 - インフルエンザ様症状があり、10日以内に新型インフルエンザ流行地域への旅行歴あるいは新型インフルエンザ患者との密接な接触のあるもの1)。
- ノイラミニダーゼ阻害薬は発症よりできるだけ早期（48時間以内）に開始
- インフルエンザ合併症のリスクのある人（65歳以上の高齢者、妊婦、免疫能低下を示すような基礎疾患を有するなど）には早期治療が重要2)。

Ⅲ. 肺炎合併のない新型インフルエンザの治療

- 健常成人におけるマクロライド系抗菌薬の併用効果に関してはその有用性には限界
- 基礎疾患などのリスクのある患者群におけるマクロライド系抗菌薬の併用効果に関しては今後さらなる検討が必要

Ⅲ. 肺炎合併のない新型インフルエンザの治療

外来での経過観察

- 抗インフルエンザ薬を処方の上、基本的に自宅安静
- 高熱が持続する場合、一旦解熱傾向を示した後に再び上昇するような場合、膿性痰が増加した場合、または呼吸困難が増強する場合は続発性の細菌性肺炎も含めた肺炎の可能性があるので再受診するように説明
- 意識障害や全身倦怠感が強い場合も入院治療への切り替えを検討

IV. 肺炎の診断と重症度評価

成人の季節性インフルエンザにおける合併症のハイリスク

- ・ 65歳以上の年齢
- ・ 慢性呼吸器疾患（喘息やCOPD）
- ・ 心血管疾患（高血圧単独を除く）
- ・ 慢性腎、肝、血液、代謝（糖尿病など）疾患
- ・ 神経筋疾患（運動麻痺、痙攣、嚥下障害）
- ・ 免疫抑制状態（HIV感染や、薬物によるものを含む）
- ・ 妊婦
- ・ 長期療養施設の入所者
- ・ 著しい肥満
- ・ アスピリンの長期投与を受けている者
- ・ 担癌患者

※年齢については、新型インフルエンザでは高年齢層だけがハイリスクとは限らない可能性もあり

成人の新型インフルエンザ治療ガイドラインより抜粋

21

IV. 肺炎の診断と重症度評価

成人の季節性インフルエンザにおける合併症のハイリスク

インフルエンザ肺炎の病型

1. 原発性インフルエンザウイルス肺炎（ウイルス性肺炎）
 - ・ インフルエンザウイルス感染による肺炎
2. ウイルス細菌混合性肺炎
 - ・ インフルエンザの経過中に細菌性肺炎を併発
3. 二次性細菌性肺炎
 - ・ インフルエンザが一旦軽快し、その数日後に細菌性肺炎を続発

成人の新型インフルエンザ治療ガイドラインより抜粋

22

IV. 肺炎の診断と重症度評価

成人の季節性インフルエンザにおける合併症のハイリスク

肺炎の重症度評価法

インフルエンザ肺炎の重症度について確立した評価法

はまだないため、市中肺炎の重症度評価法を準用

1. IDSA/ATSによる「重症市中肺炎の診断基準」
2. PSI (pneumonia severity index)
3. CURB-65
4. A-DROP法

成人の新型インフルエンザ治療ガイドラインより抜粋

23

V. 肺炎を合併した場合の抗インフルエンザ薬の使用

4. 抗インフルエンザ薬の併用や増量、変更
 - 相乗効果のエビデンスは存在しない
 - 重症度が高いと判断される場合は点滴薬が第一選択
 - それでも効果が見られない場合は、増量や連日投与を考慮
 - ペラミビル点滴静注薬に関しては、300mg単回より、600mg単回での効果が、特にハイリスク患者で高い
 - 連日投与に関しては、一般に3日間が目安となるが、5日間以内は許容
 - 5日を超えて10日間までの投与に関しては、慎重に行う
 - 他の抗インフルエンザ薬の前投薬があった場合や48時間以降での投与開始症例でも、効果を示す可能性がある
 - ファビピラビルの併用は考慮すべきかもしれない

成人の新型インフルエンザ治療ガイドラインより抜粋

24

V. 肺炎を合併した場合の抗インフルエンザ薬の使用

1. 軽症：肺炎を合併しているが、コンプライアンス良好
 - オセルタミビル経口 1回75mg、1日2回、5日間（ただし10歳代への投与は原則行わない）
 - ペラミビル点滴静注 1回300mg・単回
2. 中等症：生命に危険は迫っていないが、肺炎を合併している患者（コンプライアンス不良）
 - ペラミビル点滴静注 1回300mg（重症化するおそれがある患者には600mg）、単回（症状に応じて連続反復投与できる）²
 - オセルタミビル経口1回75mg、1日2回5日間（ただし10歳代への投与は原則行わない）
3. 重症：命の危険がある患者
 - ペラミビル点滴静注 1回600mg・単回（症状に応じて連日反復を投与可能）
 - なお、最重症（ICU管理を要する）患者では、上記にファビピラビル併用を考慮

VI. 細菌感染を合併した肺炎への対応

- 2009年の新型インフルエンザ流行時の報告では、ICUでの重症例で4～30%、剖検例では29～55%で細菌性肺炎の合併
- 原発性インフルエンザウイルス肺炎と細菌感染を合併したインフルエンザ肺炎の症状や胸部X線所見は類似し、鑑別はしばしば困難
- 細菌感染を合併したインフルエンザにおいては、ショックの合併や人工呼吸器装着の割合が高い

Ⅶ. 肺炎に対するその他の薬物療法

- ウイルス性肺炎は宿主の過剰な免疫応答によるサイトカインストームに起因
- 病理組織学的にはびまん性肺胞障害(diffuse alveolar damage)
- 実際の臨床現場では副腎皮質ステロイド薬、マクロライド系抗菌薬、スタチンおよび好中球エラスターゼ阻害薬などの抗炎症薬を使用することがある
- 抗炎症薬の臨床的有用性は未だ議論のあるところ

Ⅷ. 肺炎による呼吸不全への対応

- ARDS患者では気管挿管下での人工呼吸療法が呼吸管理の基本
- 非侵襲的陽圧換気は重症例で失敗率が高く、軽症例を除いては推奨されない
- ARDS:一回換気量を低く設定して、気道内圧の上昇を抑える
- 体外式膜型人工肺（ECMO）は重症呼吸不全に対して有効な治療法で、人工呼吸療法で酸素化を維持できない場合に考慮
- ECMOの治療効果は適切な機材を用い、経験を積んだ施設で行われることで得られるため、経験が豊富な施設での管理が求められる

IX. 成人のインフルエンザ脳症に関する考察

- インフルエンザ脳症は、インフルエンザ罹患により、意識障害、痙攣、異常言動・行動などのなんらかの中枢神経症状を認める疾病
- 高齢者のインフルエンザ脳症報告数は少ないものの、推定受診患者数に占める割合は高かった
- 成人の報告例が増加傾向
- 病態や臨床像を詳細に検討した報告は数少ない
- 診断・治療について今のところ確立されたものはない
- 小児ガイドラインを参考にしながら症例毎に判断

X. 新型インフルエンザの感染対策

- 外来患者診療時の感染対策
 - 医療機関外来に受診する発熱および呼吸器症状のある患者の入口、受付、待合室を、他の患者と分け
 - 咳エチケットを含む標準予防策

X. 新型インフルエンザの感染対策

新型インフルエンザ患者及びその疑似症患者の入院時

- 原則として陰圧管理できる病室もしくは換気の良い個室を使用
- エアロゾル発生の可能性がある手技を行う場合、および感染様式に関する知見が乏しい場合には、空気感染予防策および接触予防策を追加
- 曝露した医療従事者は、曝露後7-10日間は体温および呼吸器症状の出現の有無についてチェック
- 個人防護具なしで接触した医療スタッフには、抗インフルエンザ薬の予防投与

成人の新型インフルエンザ治療ガイドラインより抜粋

31

5. 感染防止対策

WHOガイドライン

「医療におけるエピソードおよびパンデミック傾向にある急性呼吸器感染症の予防と制御」
Infection prevention and control of epidemic and pandemic-prone acute respiratory infections
in health care より

Table 2.1 Infection prevention and control precautions for health-care workers and caregivers providing care for patients with acute respiratory infection and tuberculosis

季節性インフルエンザ パンデミックインフルエンザ 鳥インフルエンザ 新興の急性呼吸器感染症

Precaution	No pathogen identified, no risk factor for TB or ARI of potential concern (e.g. influenza-like illness without risk factor for ARI of potential concern)	Pathogen							
		Bacterial ARI ^a , including plague	TB	Other ARI viruses (e.g. parainfluenza RSV, adenovirus)	Influenza virus with sustained human-to-human transmission (e.g. seasonal influenza, pandemic influenza)	New influenza virus with no sustained human-to-human transmission (e.g. avian influenza)	SARS	Novel ARI ^b	
Hand hygiene ^c	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	
Gloves	Risk assessment ^d	Risk assessment ^d	Risk assessment ^d	Yes	Risk assessment ^d	Yes	Yes	Yes	
Gown ^e	Risk assessment ^d	Risk assessment ^d	Risk assessment ^d	Yes	Risk assessment ^d	Yes	Yes	Yes	
Eye protection	Risk assessment ^d	Risk assessment ^d	Risk assessment ^d	Risk assessment ^d	Risk assessment ^d	Yes	Yes	Yes	
Medical mask for health-care workers and caregivers	Yes	Risk assessment ^d	No	Risk assessment ^d /Yes ^a	Yes	Yes ^h	Yes ⁱ	Not routinely ^b	
Particulate respirator for Health-care workers and caregivers	for room entry	No	No	Yes	No	No	Not routinely ^h	Not routinely ⁱ	Yes
	within 1 m of patient	No	No	Yes	No	No	Not routinely ^h	Not routinely ⁱ	Yes
	for aerosol-generating procedures ^j	Yes ^k	Yes ^k	Yes	Yes ^k	Yes ^k	Yes ^k	Yes	Yes ^{b,k}
Medical mask for patient when outside isolation areas ^l	Yes	Yes	Yes	Yes ^m	Yes	Yes	Yes	Yes	
Adequately ventilated separate room	Yes, if available ⁿ	No	No	Yes, if available ⁿ	Yes, if available ⁿ	Yes	Yes	Not routinely ^b	

WHOガイドライン 「医療におけるエビデミックおよびパンデミック傾向にある急性呼吸器感染症の予防と制御」
Infection prevention and control of epidemic and pandemic-prone acute respiratory infections in health care

33

Precaution	No pathogen identified, no risk factor for TB or ARI of potential concern (e.g. influenza-like illness without risk factor for ARI of potential concern)	Pathogen						
		Bacterial ARI ^a , including plague	TB	Other ARI viruses (e.g. parainfluenza RSV, adenovirus)	Influenza virus with sustained human-to-human transmission (e.g. seasonal influenza, pandemic influenza)	New influenza virus with no sustained human-to-human transmission (e.g. avian influenza)	SARS	Novel ARI ^b
Airborne Precaution room ^c	No	No	Yes ^a	No	No	Not routinely ^a	Not routinely ^a	Yes ^a
Summary of isolation precautions for routine patient care, excluding aerosol-generating procedures ^j (Annex B)	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard
	Droplet	--	--	Droplet	Droplet	Droplet	Droplet	--
	--	--	--	Contact	--	Contact	Contact	Contact
	--	--	Airborne	--	--	--	--	Airborne

ARI, acute respiratory infection, IPC, infection prevention and control, RSV, respiratory syncytial virus, SARS, severe acute respiratory syndrome, TB, tuberculosis

^a Bacterial ARI refers to common bacterial respiratory infections caused by organisms such as *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia* spp. and *Mycoplasma pneumoniae*.

^b When a novel ARI is newly identified, the mode of transmission is usually unknown. Implement the highest available level of IPC precautions, until the situation and mode of transmission is clarified.

^c Perform hand hygiene in accordance with Standard Precautions (Annex B).

^d Gloves and gowns should be worn in accordance with Standard Precautions (Annex B). If glove demand is likely to exceed supply, glove use should always be prioritized for contact with blood and body fluids (nonsterile gloves), and contact with sterile sites (sterile gloves).

^e If splashing with blood or other body fluids is anticipated and gowns are not fluid resistant, a waterproof apron should be worn over the gown.

^f Facial protection, i.e. a medical mask and eye protection (eye visor, goggles) or a face shield, should be used in accordance with Standard Precautions by health-care workers if activities are likely to generate splashes or sprays of blood, body fluids, secretions and excretions onto mucosa of eyes, nose or mouth; or if in close contact with a patient with respiratory symptoms (e.g. coughing/sneezing) and sprays of secretions may reach the mucosa of eyes, nose or mouth.

^g Adenovirus ARI may require use of medical mask

^h As of the publication of this document, no sustained efficient human-to-human transmission of avian influenza A(H5N1) is known to have occurred, and the available evidence does not suggest airborne transmission from humans to humans. Therefore a medical mask is adequate for routine care.

ⁱ The current evidence suggests that SARS transmission in health-care settings occurs mainly by droplet and contact routes; therefore, a medical mask is adequate for routine care

^j See Table K4, Annex K.

^k Some aerosol-generating procedures have been associated with increased risk of transmission of SARS (Annex A, Annex L, Table L.1). The available evidence suggests performing or being exposed to endotracheal intubation either by itself or combined with other procedures (e.g. cardiopulmonary resuscitation, bronchoscopy) was consistently associated with increased risk of transmission of SARS. The risk of transmission of other ARI when performing the aerosol-generating procedures is currently unknown.

^l If medical masks are not available, use other methods for respiratory hygiene (e.g. covering the mouth and nose with tissues or flexed elbow followed by hand hygiene).

^m These are common pathogens in children, who may not be able to comply with this recommendation.

ⁿ Cohort patients with the same diagnosis. If this is not possible, place patient beds at least 1 m (3 feet) apart.

^o Airborne Precaution rooms can be naturally or mechanically ventilated, with adequate ventilation rate of 160 l/s/patient or at least 12 air changes per hour and controlled direction of airflow

^p Airborne Precaution rooms, if available, should be prioritized for patients with airborne infections (e.g. pulmonary TB, chickenpox and measles) and for those with novel organisms causing ARI.

WHOガイドライン 「医療におけるエビデミックおよびパンデミック傾向にある急性呼吸器感染症の予防と制御」
Infection prevention and control of epidemic and pandemic-prone acute respiratory infections in health care

34

Figure E.1 Putting on and removing personal protective equipment

A. Putting on PPE (when all PPE items are needed)



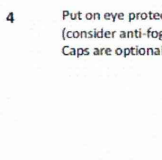
- 1
- Identify hazards and manage risk.
 - Gather the necessary PPE.
 - Plan where to put on and take off PPE.
 - Do you have a buddy? Mirror?
 - Do you know how you will deal with waste?



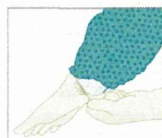
- 2 Put on a gown.



- 3 Put on particulate respirator or medical mask; perform user seal check if using a respirator.



- 4 Put on eye protection, e.g. face shield/goggles (consider anti-fog drops or fog-resistant goggles). Caps are optional: if worn, put on after eye protection.



- 5 Put on gloves (over cuff).

B. Taking off PPE



- 1
- Avoid contamination of self, others and the environment.
 - Remove the most heavily contaminated items first.

Remove gloves and gown:
- peel off gown and gloves and roll inside, out;
- dispose of gloves and gown safely.



- 2 Perform hand hygiene.



- 3
- Remove cap (if worn).
 - Remove goggles from behind.
 - Put goggles in a separate container for reprocessing.



- 4 Remove respirator from behind.



- 5 Perform hand hygiene.

WHOガイドライン 「医療におけるエビデミックおよびパンデミック傾向にある急性呼吸器感染症の予防と制御」
Infection prevention and control of epidemic and pandemic-prone acute respiratory infections in health care

6.最後に

患者対応時に着用しているPPEの表面には、微生物がついている
PPE脱いだ後の手指にも微生物がついている場合がある

*A. baumannii*と緑膿菌の感染/保菌者のケアを行った後の手袋、ガウン、手指への菌付着状況
文献[5]より引用。

培養陽性部位	数 (%[95% CI]*)	
	<i>A. baumannii</i> Carriage (n=199)	<i>P. aeruginosa</i> Carriage (n=134)
手袋	72 (36.2 [29.5-42.9])	9 (6.7 [2.5-11.0])
ガウン	22 (11.1 [6.7-15.4])	6 (4.5 [1.0-8.0])
手袋/ガウン	77 (38.7 [31.9-45.5])	11 (8.2 [3.6-12.9])
手指 (PPEを脱いだ後で手洗い前)	9 (4.5 [1.6-7.4])	1 (0.7 [0-2.2])

* CI: confidence interval 信頼区間

(出典) 多剤耐性グラム陰性桿菌感染制御のためのポジションペーパー
(日本環境感染学会)

(重要)

PPEをつけた状態で、顔・体や周囲の環境に触れない
PPEを外した後は、手洗い・手指衛生

III. 学会等発表実績

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「新型インフルエンザに対する治療の標準化法の開発等に関する研究」

機関名 国立保健医療科学院

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
伊豆大島におけるポストパンデミックシーズン（2010/11）の季節性インフルエンザワクチンの有効性（口頭）	齋藤智也、稲益智子、須藤弘二、加藤真吾.	第18回日本ワクチン学会学術集会	2014年12月	国内
伊豆大島におけるパンデミック・ポストパンデミックサーベイランスと公衆衛生対応（ポスター）	齋藤智也、出口弘、加藤真吾、稲益智子、藤本修平、市川学.	第73回日本公衆衛生学会	2014年10月	国内
伊豆大島の事例に基づくインフルエンザ感染プロセスと対策のエージェントベースモデル（ポスター）	出口弘、齋藤智也、市川学、藤本修平.	第73回日本公衆衛生学会	2014年10月	国内
薛キョウ、DungMinh Nguyen、市川学、出口弘、齋藤智也、藤本修平. 感染症予防分野におけるエージェントベースモデルの活用事例（ポスター）	薛キョウ、DungMinh Nguyen、市川学、出口弘、齋藤智也、藤本修平.	第73回日本公衆衛生学会	2014年10月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
An Analysis on Risk of Influenza-Like Illness Infection in a Hospital Using Agent-Based Simulation.	D. Minh Nguyen, 出口弘、市川学、齋藤智也、藤本修平.	Public Health Frontier	2014	国外
感染症パンデミック時の対応	田辺正樹	日本内科学会雑誌	2014年11月号	国内
医療機関としての新型インフルエンザへの備え	田辺正樹	内科	2015年2月号	国内
新型インフルエンザ等対策-新型インフルエンザ等対策特別措置法および新型インフルエンザ等対策政府行動計画に基づく診療継続計画（BCP）の作成-	田辺正樹	INFECTION CONTROL	2015年2月号	国内
今月の疾患 インフルエンザ	大曲貴夫	Medical Practice	2014年12月号	国内

（注1）発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

（注2）本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

IV. 研究成果の刊行物・別刷

An Analysis on Risk of Influenza-like Illness Infection in a Hospital Using Agent-Based Simulation

D. Minh Nguyen¹, Hiroshi Deguchi², Manabu Ichikawa³, Tomoya Saito⁴, and Shuhei Fujimoto⁵

^{1,2,3,4}Department of Computational Intelligence and Systems Science, Interdisciplinary Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Institute of Technology, Suzukakedai Campus: 4259 Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama, Kanagawa, 226-8502 Japan

⁵Department of Bacteriology and Banterial Infection, Division of Host Defence Mechanism, Tokai University School of Medicine, 143 Shimokasuya Isehara, Kanagawa, 259-1193 Japan

¹nguyen09@cs.dis.titech.ac.jp; ²deguchi@dis.titech.ac.jp;

³ichikawa@dis.titech.ac.jp; ⁴ts@biopreparedness.jp; ⁵fujimoto@tokai-u.jp

Abstract- The purpose of the research is to develop a simulation framework to assess the risk of a highly contagious and mortal influenza-like illness infection to health care workers in a hospital under different scenarios of infection control. The method is to build an agent-based model for simulating infection of the virus in the hospital and use an open-source software to visualize a risk graph of infection. The simulation results show a high risk of infection among health care workers who directly take care of inpatients and the evidence of the risk is visualized in the form of graphs. The research contributes to literature by introducing a novel risk assessment method for hospital staff to prepare for an influenza pandemic in the future.

Keywords- Nosocomial Infection; HAI; Infection Control; Agent-based Simulation; Risk Assessment.

I. INTRODUCTION

Nosocomial infections, also known as hospital-acquired infections (HAI) occurs worldwide and it represents a major source of morbidity and mortality for hospitalized patients [1]. Influenza A virus is among the most severe and frequent causes of hospital-acquired viral respiratory illness and infects persons in all age groups, especially in patients older than 65 years old and children [2]. Influenza can be transmitted between patients and health care workers (HCW) in the hospital setting. Contact with high-risk patients is an important potential source of influenza exposure for HCW. The US Center for Diseases Control (CDC) recommends vaccination and amantadine prophylaxis for HCW, with particular emphasis on patient-care staff. Quarantine measures, including isolating patients who have symptoms of influenza from the others, HCW washing hands and wearing mask and restricting hospital visitors are also recommended [3].

In recent years, with the worldwide spread of severe acute respiratory syndrome (SARS) and the 2009 influenza pandemic, research in infection prevention and control in hospitals become increasingly important. Computer simulation can be an experimental and educational tool for hospital administrators to test strategies for controlling nosocomial infections. A Monte Carlo simulation model was developed for the spread of antibiotic-resistant bacteria in hospital units [4]. Recently, several agent-based simulation models have been used to simulate nosocomial transmission in health care settings [5–8]. Agent-based simulation or agent-based modeling (ABM) is a systems approach, [9, 10] of which the bottom-up architecture can be used as an efficient tool to get macro-level statistical experiment results from micro-level evolution of agent interactions. These models have exploited the advantage of agent-based modeling to evaluate the efficiency of infection control measures against nosocomial infection. Although agent-based modeling is still a relatively new methodology and its application to infectious disease control in only introduced recently, it offers many advantages in integrating real data such as electronic medical record information or sensor information.

Another systems approach that recently gains a lot of interest in epidemiology is social network analysis [11]. A social network for contacts sufficient to transmit influenza has been constructed and analyzed [12]. The usage of contact network analysis is to capture interactions that cause the spread of diseases [13, 14]. Contact network approach is relatively applied in large-scale model (countrywide or global) rather than community level model. Especially, relatively little work exists in applying contact network analysis to nosocomial infection, which is the originality of the current work. Since most of pathogen transmissions in healthcare settings occur via close contact, either between healthcare worker (HCW) or between HCW and patients, the aim of the research is to visualize and detect those contacts.

II. SIMULATION FRAMEWORK

A. Simulation Model

Simulation model was built under several assumptions.

- An agent is autonomous individual which represents a patient or a visitor, a doctor, a nurse of a hospital staff. An agent has the following parameters: sex, age group, job, vaccination status, health condition, and parameters of influenza infection.
- An agent is goal-oriented, having a set of rules of behaviors to achieve its own goal. The rule of behavior depends on his own state. For example, a doctor agent commutes to the hospital at 8pm, takes care of patients and then goes back home at 5pm. Another instance is that if a patient has high fever and cough then he goes to hospital to search for consultation and medical care.
- An agent interacts with other agents in the environment when they exist. The environment is called a "spot". Each spot in the model represents a room in the hospital. For example, a patient agent comes into a consultation room to meet a doctor. After examination, as prescribed by the doctor, the patient agent can be either hospitalized or advised to go home.
- Spot and agent can communicate and exchange information. For example, agent can read the waiting list in reception desk and wait for its own turn.
- Agent is accepted to interact freely with every spot, but direct interactions with other agents are prohibited. The interactions between agents are made indirectly via spots.
- Time of the simulation is modeled in discrete time steps. Each time step lasts for 10 minutes which is considered to be appropriate for modeling human activities in the hospital. The simulation starts at time step zero and proceeds as long as desired, or until all the agents are out of action. The format of simulation time is dd/hh/mm (day/hour/minute).
- The simulation model contains some elements of randomness. For instance, the agents have initial physical condition that is assigned from a random distribution every day in the simulation.

The simulation model is developed with an agent-based simulation language called SOARS (Spot Oriented Agent Role Simulator) [15, 16]. The simulation engine and related built-in functional objects are implemented in Java language.

Figure 1 describes the organizational structure of a typical hospital. The hospital consists of a reception desk, a waiting room, a consultation room, a laboratory, a dispensary, a nurse station, a staff room, a doctor room, a locker room and 4 wards. It is assumed that there are 18 nurses working in 3 shifts a day, 7 doctors working in rotation, 1 clerk, 1 receptionist, 1 examiner, 1 dispenser, 1 cashier and 1 cleaner. Agents' activity pattern is described in Fig. 2.

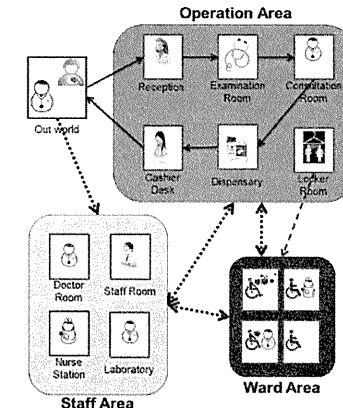


Fig. 1 Structure of an artificial hospital. Arrows illustrate movement directions of agents in hospital. Solid lines illustrate movement directions of patient and visitor agents, dot lines illustrate movement directions of health care worker agents.

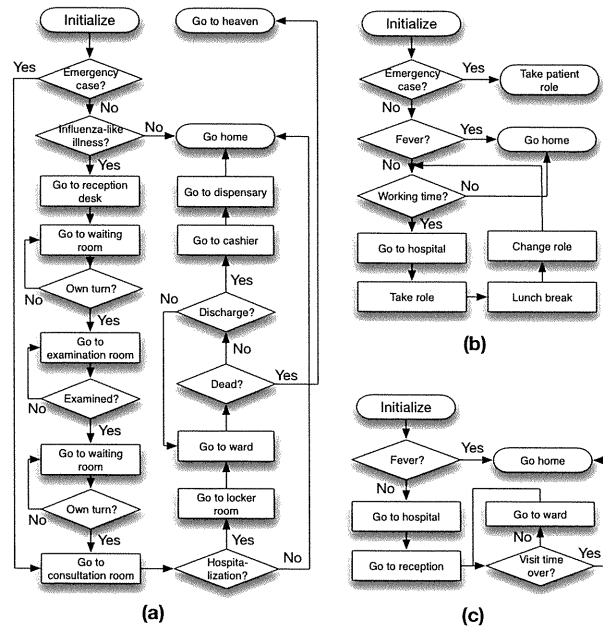


Fig. 2 Flowchart of movement of patients (a) , healthcare workers (HCW) (b) and visitors (c) in the hospital.

B. Infection process modeling

In this study, influenza-like illness (ILI) symptoms are defined as fever ($>100^{\circ}\text{F}$) and cough or sore throat. There are three types of infection relevant to influenza are contact transmission, which are droplet transmission, and airborne transmission [17]. Traditionally, influenza viruses are believed to spread from person to person mostly through droplet transmission. These droplets travel only short distances (< 6 feet) and do not stay suspended in the air. Airborne transmission via small particle may also occur. Those particles, in contrast to droplets, can remain suspended in the air. Another indirect transmission envolved with influenza infection is hand transfer from contaminated surfaces to mucous membrane of nose or mouth. However, the percentages of influenza transmission by these three types have not been established yet [18].

Recently emerged swine influenza (H1N1) continues to spread globally and shows a higher transmission than seasonal influenza [19]. Evidence of human to human transmission has been observed [20, 21]. Highly pathogenic avian influenza (H5N1) still exists in poultry worldwide. It rarely infects humans but has mortality of over 60%. Pig is susceptible to both human and avian influenza viruses, so it could serve as a "mixing vessels" in genetic reassortment events [22]. Although the opportunity for genetic reassortment is small, the severity of such rare outcome is a big concern.

In this paper, infection process of the disease is modeled under the following assumptions.

- A novel contagious and deadly influenza-like illness emerges and spreads in a community. It causes an outbreak in the community hospital.
- The virus is transferred via both direct and indirect transmission.
- Influenza virus refers to an acute respiratory virus that causes severe influenza-like illness with cough or sore throat, plus measured fever, shortness of breath and need for hospitalization.
- Current vaccine of seasonal influenza is effective to the new disease.

- For critically ill patients, treatment with oseltamivir within 24 hours of hospitalization reduces mortality.
- For easiness of simulation, we choose a strong pathogen to simulate. However, these parameters can be changed easily to adapt to other pathogens.

The calculation of infection probability based on the interactions of agents within the environment is described below [23]. Define a set of agent i who exits in a set of location (we call "spot") k . Define Agent Virus Excretion Level ($AVEL$) of agent i at time t ($0 \leq AVEL[i](t) \leq 1$) as scale of virus excretion of the agent at the specific time. This parameter depends on the disease state of the agent (See TABLE I). Define Agent Hazard Level of an agent i at time t ($AHL[i](t)$) as the amount of virus excretion of the agent into the environment at the specific time. Then,

$$AHL[i](t) = AVEL[i](t) \times VEP[i](t) \quad (1)$$

, where Virus Excretion Protection ($0 \leq VEP[i](t) \leq 1$) represents the effects of protection measures (e.g., mask wearing) on virus excretion of the certain infected agent. The smaller VEP , the more effective the protection measure is (See TABLE III).

Define Spot Contamination Level $SCL[k](t)$ as the level of virus contamination of a spot k at time t . Contamination level of the spot in the certain time t is the sum of total amount of virus excretion of agents in the spot and the contamination level of the spot at time $(t - 1)$.

$$SCL[k](t) = \sum_{i \in Spot[k]} AHL[i](t) + SCL[k](t - 1) \times SSL[k](t) \quad (2)$$

, where Spot Sterilization Level ($0 \leq SSL[k](t) \leq 1$) represents the effects of attenuation and sterilization on the certain spot. The smaller SSL , the more effective the protection measure is (See TABLE III).

Define Agent Contamination Level $ACL[i](t)$ as the amount of virus that an agent i has absorbed from the spot k where he stands at the specific time t .

$$ACL[i](t) = ACL[i](t - 1) \times AF[i](t) + SCL[k](t) \times VD[k] \quad (3)$$

, where Attenuation Filter ($0 \leq AF[i](t) \leq 1$) represents the effect of attenuation protection on infection (e.g., hand washing) (See TABLE III) and Virtual Density ($0 \leq VD[k] \leq 1$) represents the density of the spot k (the bigger place, the smaller VD).

When an agent i at time t absorbs a significant amount of influenza virus, he will be infected and his state will change from susceptible to infected. The probability of agent i at the time t to get infected is calculated as below.

$$p[i](t) = 1 - \exp[-PC[i](t) \times ACL[i](t)] \quad (4)$$

, where $PC[i](t)$ is the Physical Condition of agent i at time t ($0 \leq PC[i](t) \leq 1$). Physical condition depends on vaccination status, health condition, age, sex. The healthier agent (smaller PC), the smaller infection probability is. If the agent is immune to the virus, PC is equal to 0, that means probability of infection is equal to 0.

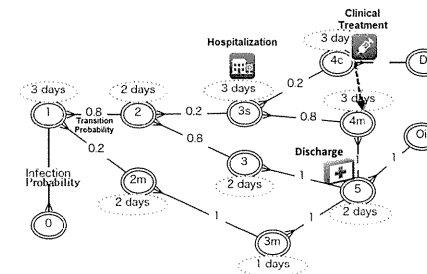


Fig. 3 State transition of influenza-like illness with high contagion, high mortality and clinical pathway for infected patient.

TABLE I Disease state definition and value of Agent Virus Excretion Level (*AVEL*)

Stage	Definition	Fever	<i>AVEL</i>
0	Not infected	No	0.0
1	1 st stage	Little	0.2
2	2 nd stage	High	0.6
2m	2 nd mild stage	Little	0.4
3	3 rd stage	Little	0.6
3m	3 rd mild stage	Little	0.5
3s	3 rd serious stage	High	0.6
4c	4 th critical stage	High	0.5
4m	4 th mild stage	Little	0.5
5	Recovered stage	No	0.0
0i	Recovered with immunity	No	0.0
D	Death	No	0.0

III.SIMULATION PARAMETERS

Simulation parameters are summarized in TABLE II. Simulation is executed in 30 days and repeats 30 times. The simulation program generated 30 files of each log files. The log files contain information on each agent and each spot at each hour in 30 days. The information on each agent included name, job, the place where he is, disease status, immunity status, influenza virus contamination level, probability of infection, etc. The information on each spot included the level of contamination. Simulation log files also included the numbers of outpatients, inpatients, number of influenza infected patient, number of infected HCW, number of visitors, list of infected HCW, list of dead patients, list of dead HCW, list of contacts of each agent, etc. The community structure and hospital structure are set based on health and population statistical data of Vietnamese General Statistics Office. However, these parameters can be changed to adapt to any other community and hospital.

Preventing transmission of influenza virus within healthcare settings is important for hospital management. Spread of influenza virus can occur among patients, HCW, and visitors; in addition, HCW may acquire influenza from persons in their household or community. The fundamental elements of nosocomial influenza infection control include influenza vaccine campaign, respiratory hygiene, monitoring HCW's health, droplet precautions, hand hygiene, environment sterilization and managing visitor access and movement within the facility [18].

Values of parameters for infection control measures are shown in TABLE III. Vaccinating children, adolescents, and young adults seems to be an appropriate vaccination strategy to reduce morbidity of the disease [24]. Based on studies of efficacy comparison of several hand hygiene products [25] and masks [26], we set values for hand hygiene and droplet precaution control measures. Biological efficacy and rate of recontamination (parameter *SSL*) is adopted from [27].

To study the impact of infection control on nosocomial infection, we vary parameters of infection control in 4 scenarios. Parameters for the four scenarios are summarized in TABLE IV. High Control and High Vaccine scenario represents for the circumstance of hospital with high resource of infection control and vaccination rate in the community is high. Scenario of Low Control and Low Vaccine represents the circumstance of hospital with low level of infection control and vaccination rate in the community is low.

Since simulation model is an abstraction of the real world, each parameter setting corresponds to the set of assumptions made by the model. The strength of simulation is that it can simulate the real world as in a variety of circumstances. Experiments can be set up and repeated many times, using a range of parameters. Those parameter changes can easily be made before the simulation. Scenarios can be duplicated, copied and pasted and modified in instance using experimental setting function of SOARS [16].

TABLE II Description and value of simulation parameter

Simulation parameters	
Simulation time	30 days
Simulation replication	30 times
Time step	10 min
Log time	1 hour
City population structure	
Total population	10,000 people
Age distribution	Proportion
Child: 0- 4 y/o	8.5%
Teenager: 5- 14 y/o	16.5%
Adolescent: 15-19 y/o	10.2%
Adult: 20- 34 y/o	26.0%
Middle-aged: 35-59 y/o	29.9%
Elderly: Over 60 y/o	8.9%
Hospital structure	
Number of doctors	7
Number of nurses	18
Number of beds	28
Number of outpatient	Average of 60/day
Number of visitor	Average of 20/day

TABLE III Description and value of infection control parameter

Vaccination Target	(Probability of vaccination)
Child	0.3
Teenager	0.5
Adolescent	0.2
Adult	0.2
Mid-aged	0.15
Elderly	0.1
Vaccinated Population	(Percentage of population)
	High (20%)
	Medium (10%)
	Low (5%)
Mask wearing	(Value of <i>VEP</i>)
No mask	1.0
Surgical mask	0.5
N95 mask	0.1
Hand Hygiene	(Value of <i>AF</i>)
Soap and water	0.62
Alcohol-based hand rubs	0.73
No treatment	1
Environmental Infection Control	(Value of <i>SSL</i>)
No cleaning	0.6
After cleaning	0.4
After HPV decontamination	0.03
Monitor and Manage Ill Healthcare Personnel	Not to go to work, or if at work, to stop patient-care activities, leaving work
Patient Isolation Policy	Isolate critical influenza patients from patients of other diseases and from visitors
Manage Visitor Access	Limit visitors' access. Check visitors' temperature before entering the hospital

TABLE IV Infection control parameter of four scenarios

Scenario Name	A	B	C	D
Infection Control	High Control	High Control	Medium Control	Low Control
Vaccinated Population	High Vaccine	Medium Vaccine	Low Vaccine	Low Vaccine
Hand Washing	Soap and water	Soap and water	Alcohol-based hand rubs	No
Mask	N95	N95	Surgical	No
Patient Isolation	Yes	Yes	No	No
Cleaning	Yes	Yes	Yes	No
HPV Decontamination	Yes	Yes	No	No
Vaccinated Population	2000 (20%)	1000 (10%)	500 (5%)	500 (5%)