

厚生労働科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

感染症発生時の公衆衛生的対策の社会的影響の 予測及び対策の効果に関する研究

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 谷口 清州

平成29（2017）年 3月

目次

I . 総括研究報告

感染症発生時の公衆衛生的対策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研究

谷口 清州 ----- 1

II . 分担研究報告

1) 健康危機管理における情報の効率的な収集手法に関する研究

奥村 貴史 ----- 9

2) 新型インフルエンザに対する公衆衛生対策・感染対策に関する研究

田辺 正樹 ----- 17

3) 新型インフルエンザ発生時リスクアセスメントに必要な情報収集のメカニズム開発
に関する研究

松井 珠乃 ----- 34

4) 国立病院機構が保有する基盤を利用した新型インフルエンザのリスクアセスメント
への利用可能性に関する研究

堀口 裕正 ----- 37

5) 季節性インフルエンザ及び新型インフルエンザ発生時のリスクアセスメントのため
のサーベイランス

谷口 清州 ----- 44

III . 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 52

厚生労働科学研究費補助金

(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業))

総括研究報告書

感染症発生時の公衆衛生的対策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研究

研究代表者 谷口 清州 (国立病院機構三重病院臨床研究部長)

研究要旨

新型インフルエンザ発生時には、病原性・感染力に応じた柔軟な対策をとる必要があり、このためにはそれらを含めたリスクを評価する必要がある。1年目に開発されたパンデミック流行早期に迅速に初期の患者情報を収集出来るシステムは、その後地方自治体とのシミュレーションにより課題を抽出しシステム改良を行った。今年度には参加地方自治体を拡大して検討した結果自治体により体制が異なり、国全体で稼働する際の課題が判明した。これらを元に今後の改良計画を策定した。これまでに現状の発生動向調査における定点からの分母情報の収集、及び国立病院機構のDPC・レセプトデータから策定された、医療負荷や重症度評価のためのIndicatorsとそれぞれの警戒閾値を設定したが、これらは個々の医療機関レベルの医療負荷のベースラインとして使用出来ることも判明した。また抗インフルエンザウイルス薬の備蓄について、Peramivirの倍量・倍期間投与の有効性に関するliterature reviewを行い、同治療法についての有効性の評価を行った。

研究分担者

奥村 貴史 (国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター 特命上席主任研究官)

田辺 正樹 (三重大学医学部附属病院 医療安全・感染管理部 准教授)

堀口 裕正 (国立病院機構本部 総合研究センター 主席研究員)

松井 珠乃 (国立感染症研究所 感染症疫学センター 第一室長)

A. 研究目的

本研究の目的は、2009年の新型インフルエンザの経験を踏まえ、新型インフルエンザ発生時に、迅速にリスクアセスメントができることを目標として、初期の症例情報を確実に収集・整理出来るような体制を整備しておくこと、また発生後のリスクアセスメントを可能にするサーベイランス体制を設置して、発生時に比較出来るようなベースラインを把握しておくことである。また、パンデミック対策の一環として、発生時の感染防御方法、環境消毒のあり方、航空における感染対策についてコンセンサスを得ておくこと、必要なガイドラインを準備しておくこと、また現状の事前準備についても持続的に評価を行い、パンデミック発生時に柔軟で迅速な対応ができるように準備しておくことも課題としてあげられている。

今年度は最終年度で、初期情報集約システムについては、開発した情報集約手法のさらなるブラッシュアップを行うと共に、各自治体への展開に向けて自治体を招いた症例発生訓練を行い、有用性・実効性の検証を目指した。

電子カルテデータベースを用いたサーベイランスにおいては、これまでに国立病院機構のDPC・レセプトデータベースによって設定してきた、季節性インフルエンザによる重症度、医療機関への負荷のベースラインと警戒閾値を個別医療機関において適用し、パンデミック発生

時に、個々の医療機関における医療体制の評価、ひいてはパンデミックにおいて患者増大時の体制転換のための情報として用いることができるかどうかを検討した。

B. 研究方法

本研究班では 1)国内における疑い症例の発生から、確定患者数が数百例に達するまでの国内患者発生早期において、患者情報並びに検体情報を効率的に集約・管理し、必要な関係者間で適切に情報共有しうる体制の確立のための初期症例情報共有システム、2)新型インフルエンザ等が発生した際の初期対応体制を整理し、その体制を整備すること、3)現状の感染症法に基づく感染症発生動向調査データの評価においてリスクアセスメントを行うことの可能性、制限等を検討し、リスクアセスメントに必要な指標を考案すること、4)国立病院機構本部情報分析部が保有する診療情報分析システムから、リスクアセスメントに供することができるデータを整備して抽出するメカニズムを構築すること、5)抽出されたデータ分析からリスクアセスメントおよび公衆衛生対策の影響と効果に資することのできる指標を算出して、新型インフルエンザ発生時に使用できるベースラインを設定しておくことの 5 つのサブテーマで検討を行っている。それぞれ、1)奥村研究分担者、2)田辺分担研究者、3)松井

分担研究者、4)堀口分担研究者、5)谷口分担研究者が主導している。

B-1) 初期症例情報共有システム

今年度は、昨年度までのシミュレーションより抽出した課題の分析と改善策に基づいて改良したシステムを用いて、体制が異なると考えられる地方自治体の協力を募って、システムのシミュレーションを行うことにより、現実とのギャップを検討し、パンデミック発生時に実用に耐えるシステムのための課題抽出と今後の改良方針の策定を行った。

B-2) 初期対応の準備

昨年度まで、初期対応時の感染対策について個人防護具のあり方を中心に検討し、手引きを作成し、環境消毒のあり方および航空機における感染対策について、文献や資料の整理を行ってきた。今年度は、パンデミック事前準備の上で、課題とされた、抗ウイルス薬の備蓄についての検討を開始した。特に抗ウイルス薬は、倍量・倍期間投与の可能性のために、そのための分量が備蓄されているが、明確なエビデンスに乏しいとの議論があるため、文献レビュー及びワクチンの備蓄の検討のために、他の国の状況を調査した。本研究の実施にあたっては、研究代表者、分担研究者のほか、自治医大小児科の田村大輔氏、仙台医療センター臨床研究部西村秀一氏の協力をいただいた。

B-3) 発生動向調査データの検討

現行の感染症発生動向調査データをもとに、分母情報とともに収集することによるリスクアセスメントに必要な情報を収集できるかの検討を継続して行った。基幹定点医療機関のうちの一部の協力が得られる医療機関において、総外来受診者数・総入院患者数(急性期病床利用数)、および患者隔離目的での個室利用患者数、日毎の外来インフルエンザ患者数、日毎の入院におけるインフルエンザおよびその他の疾患における人工呼吸器利用および ICU の入室状況、1 週間当たりの看護師・医師等におけるインフルエンザ罹患数についてのデータ収集を行い、それぞれの流行を評価した。

B-4) 国立病院機構診療情報データベース

国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部にて収集されている、診療情報分析システム(MIA)において、診療情報に関わる二次データ(レセプトデータ、DPC データ)の整理を行い、解析に必要なデータを抽出した。今年度はとくに、開発が進められている SS-MIX2 によるデータベースの今後の利用可能性について検討を行った。

B-5) リスクアセスメントのための指標の検討

これまでに、データの基本的な解析を通して、国立病院機構の DPC・レセプトデータが、目的である医療負荷や重症

度の評価に用いることができることを示した。また、今後の SS-MIX2 ネットワークからのデータによる解析の有効性を検討するために、基幹的な医療機関における解析を行い、医療機関数が減少しても同様の評価が行えることを示した。今年度は個別医療機関における解析を行い、パンデミック発生時に、医療機関ごとの評価が行えるかどうかを検討した。また、医療機関のスタッフ Capacity として、看護部門の出勤・欠勤状況を調査した。日常的に使用されている看護師勤務管理ソフトである、ナースランナー®のデータベースから、過去 3 シーズンのデータを抽出し、時系列的に解析を行い、インフルエンザシーズンと勤務状況を比較検討した。

(倫理面への配慮)

システムの開発やその実用性の検討、文献レビューには倫理的な問題は該当しない。国立病院機構診療情報分析システムから抽出したデータは、すべて個人情報を含まない集計データを用いるため、倫理的な問題は発生しない。また、データの使用に関しては、国立病院機構三重病院倫理審査委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

C-1) 初期症例情報共有システム

シミュレーションの参加者として、まず、

地方自治体組織として、4 県に依頼し、自治体のバリエーションを設けた形で提案手法のチェックを行うことが出来た。また、厚生労働省より10名の参加があったことに加えて、国立感染症研究所役、コントローラ役等として、厚生労働省の国立研究教育機関より9名の参加があった。このように参加自治体のバリエーションが一昨年のシミュレーションと比して大幅に増し、多方面からの意見を得ることが出来た。この結果、システムが地方自治体側の想定するワークフローとは異なる疏こと、報告様式により多くの情報を求められること、そしてシステムのアカウント管理の問題が挙げられた。

C-2) 初期対応の準備

「ペラムビル」、もしくは「ラピアクタ」を基本検索単語として、さらに「倍量」「倍期間」等のほかの単語を掛け合わせて文献検索を行ったが、和文検索においては倍量・倍期間投与についての RCT 介入研究は、確認されなかった。

また、英文検索で抽出された計 15 の文献について、倍量・倍期間治療の RCT、DB での介入研究の分析を行ったが、最終的に、RCT、DB にて、季節性インフルエンザ重症患者に対する倍量・倍期間投与での有効性を評価できる文献は英文でも確認できなかったが、重症患者が対象ではないものの、季節性インフルエンザにおける倍量・倍期間の有効性を評価した文献は 2 つ確認できた。

C-3) 発生動向調査データの検討

協力医療機関にて収集したインフルエンザシーズンのデータについて比較検討したところ、総外来患者数に占める割合・急性期病床利用に占める割合とも、発生動向調査データおよび、全国の入院サーベイランスと同様の傾向であった。スタッフ罹患数のピーク時期も、流行時期と一致していた。

C-4) 国立病院機構診療情報データベース

これまでのデータベース構築と抽出アルゴリズムにより、データ抽出作業は続行している。また、国立病院機構が平成27年度に構築したNCDAデータベースは、現在41病院が参加、約50000床、年間実患者数約90万人のデータベースであり、診療日翌日には本部のデータベースに検査値や投薬の情報を含む診療データが届くようになっている。今年度の評価では、運用開始直後で不安定な状況ではあるが、今後、MIAのデータベースで今まで実践してきた分析調査を代替できるポテンシャルを持っていることが判明した。

C-5) リスクアセスメントのための指標の検討

これまで全国レベルと同様に、各個別の病院データから、それぞれのindicatorsを算出し、グラフ化するともに、それぞれのピーク値のメディアン、平均、平均の1/2、90%信頼区間上限を算出

した。一つの医療機関データでは、若干ばらつきがみられたものの、これまでと同様の手法によって、評価が出来ることが判明した。また、1病院における急性部門の看護師の一日勤務数はインフルエンザシーズンには、若干の欠勤の増加があるものの、ほぼ通常体制を維持出来ていることがわかった。

D. 考察

本研究班では2009年のA/H1N1pdm09によって作成された方針に従い、重症度に応じた柔軟な対策がとれるように、新型インフルエンザ発生時に、発生初期の症例情報マネジメント体制の改善、事前準備の評価、そしてリスクアセスメントが可能となるようなサーベイランスの枠組みとそれによる公衆衛生対策の影響と効果を検討するために構成された。

奥村研究分担者は、「国内における感染者の発生の状況、動向及び原因の情報収集」に向け、国内患者発生初期において典型例や重症例などを数百例に限定して詳細な情報収集を行なう際の効率的な情報管理を目標として、FaxOCRシステムを使用した情報集約システムを開発している。これまでに開発され、改良を加えつつあるシステムについて、今年度は参加自治体を拡大してシミュレーションを行い、自治体による体制のちがいを考慮して課題を抽出した。シ

ミュレーションにおいて、保健所や地方衛生は、ほとんど想定通りには動かないことが明らかとなった。今回の提案手法では、「疑い症例登録シート」内にすべての指示が記載されており、指示通りに行えるように「チェックリスト」が付けられていた。しかし、ほとんどの保健所では、これまでの慣例もあって、チェックリストを確認することなくファックスを送信し、指示とは異なる形で検体を地方衛生研究所へと送付した。また、地衛研にさまざまなファックスが送付され、それにより地衛研側では何がシステムからのファックスで、何が県内組織からのファックスか分からなくなるという想定外の事態が生じた。今後全国レベルへの展開を考えた場合には、すでにいろいろな体制を持っている地方自治体でシステムを使ってもらうためには、より柔軟なシステムへと設計を考える必要が考えられた。

田辺研究分担者は、これまで、国内、あるいは航空機内での感染対策や環境消毒について検討を行ってきたが、現在政府で備蓄を進めている抗インフルエンザウイルス薬について、明確なエビデンスがないままに進められているとの議論があることから、抗インフルエンザウイルス薬の備蓄の再評価を開始した。本年度は倍量・倍期間投与の可能性が考えられてその備蓄量が計算されているPeramivir(ラピアクタ®)について、倍量・倍期間投与の科学的根拠について

Literature reviewを行ったが、これらをサポートするエビデンスは全くないことが判明し、厚生科学審議会新型インフルエンザ等対策小委員会へ資料提供を行った。

松井分担研究者は、現行の感染症発生動向調査の定点のうち、協力が頂けた医療機関において、インフルエンザの発生状況、病床へのインフルエンザ負荷、そしてスタッフの罹患状況を調査し、世界保健機関(WHO)によるパンデミックインフルエンザ危機管理の暫定ガイドラインに示されている「医療への負荷」を測る指標を求めるための母数と、「医療現場での負荷」の指標である医療スタッフのインフルエンザ罹患状況について、ともに収集可能であることが示してきた。今年度もこれらを継続し、季節性インフルエンザにおけるリスクアセスメント手法として利用可能とした。

堀口分担研究者、谷口分担研究者は、初年度の結果を基に、国立病院機構のDPC・レセプトデータを利用して新型インフルエンザが発生した際に、その重症度とインパクトを評価できるようなシステムの開発に取り組んでいる。これまでの結果から、国立病院機構の電子カルテデータベースのデータから必要なデータを抽出することが可能であり、これらをもとに、季節性インフルエンザの重症度と医療負荷を評価するための指標を設定し、ベースラインデータを作成した。また、これらは、今後のリアルタイムネットワークで

ある、SS-MIX2ネットワークにも応用可能なことが示されている。今年度の研究により、個別医療期間においても同様の手法で医療機関ごとに流行状況、重症度、医療負荷の評価ができること、また同じようにベースラインを設定することが可能であり、これらはパンデミック発生時の医療機関単位での体制の転換にその基礎資料を提供することができると考えられた。また、看護師勤務状況データベースと組み合わせることによって、当該の医療機関の Capacity の状況に応じて、医療機関の負荷に関する閾値を設定することも可能であることが判明した。

今後は、初期症例情報共有システムの検討をさらに進めて、実際の発生時に実用可能なレベルまで完成度を上げていくことが重要である。またパンデミックの事前準備としてのワクチンの備蓄や抗ウイルス薬の備蓄についても改めて最新のエビデンスに基づいて再評価を行っていく必要性も示唆された。パンデミックの際の電子カルテデータを用いるサーベイランスは、今後リアルタイムデータが入り出来る SS-MIX2 によるサーベイランスへと進めていくことが可能である。

E . 結論

国内の新型インフルエンザ患者の発生早期においてファクスとウェブを併用する患者情報集約システムを検証し、地方自治体の実情に合わせた課題を抽出し、

対応方針を変更した。抗ウイルス薬の備蓄についてペラミビルの倍量・倍期間投与のエビデンスを文献から検討し、明らかに有効性をしめすものが無いことを報告した。また、医療機関において分母情報を収集することによって、医療負荷を評価できることを示し、これらの分母情報を含んでいる国立病院機構のレセプトデータおよび DPC データは、インフルエンザの重症度、医療機関への負荷を評価できることが示唆され、これは個別医療期間における医療負荷の評価にも適用することが可能である。

F . 健康危険情報

特記事項なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

(1) 奥村 貴史,「情報処理と公衆衛生」, 情報処理, Vol. 57, No. 7, 2016, pp.648-651.

(2) 田辺正樹、齋藤智也、安江智雄.次のインフルエンザ発生に備える!!-新型インフルエンザの国内発生を想定した研修訓練 -. インフルエンザ vol.17 No.3(2016-10) p69-74.

(3) 田辺正樹、岡部信彦.次のインフルエンザ発生に備える!!-新型インフルエンザ発生時の予防接種体制の構築 -. インフルエンザ vol.18 No.1(2017-1) p57-62.2.

2. 学会発表(28年度の発表のもの)

(1)Tomoya Saito, Masaki Tanabe, Diasuke Tamura. Revisions & Advances in Pandemic Preparedness in Japan After 2009 Pandemic. Options IX for the Control of Influenza; August 2016; Chicago, USA. Final Program. p.264.

(2)田辺正樹.新型インフルエンザ発生時

の医療体制構築について.第 32 回日本環境感染学会総会・学術集会 (平成 29 年 2 月神戸)

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

新型インフルエンザ早期国内症例情報集約体制の構築に関する研究

研究分担者 奥村 貴史

（国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター 特命上席主任研究官）

研究要旨

2009年の新型インフルエンザパンデミックの反省に立ち、来るべきパンデミックへの備えとして症例の情報を効率的に集約し管理しうる体制の確立が求められている。そこで、本研究分担は、国内患者の発生初期において、疑い症例と確定症例を含む患者情報を全国レベルで効率的に集積し、共有するための体制についての検討を行った。

1年目には、患者・検体・検査結果情報の集約体制をファックスを用いて構築する手法を提案し、プロトタイプとなるシステムを開発した。そのうえで、新型インフルエンザ対策に関わる関係者を集めたシミュレーションを行い、実用化に向けた課題抽出を行った。2年目には、抽出された課題を元にシステムの検討を進めると共に、情報集約システムの基盤となるOCRエンジンについて精度向上を図った。3年目には、システムを改良したうえで、参加する地方自治体を拡大したシミュレーションを行い、実用性の実証とさらなる課題抽出を目指した。

一連の研究により、国内の新型インフルエンザ患者の発生早期において、ファックスを用いて半自動的に全国的に統一した形で患者情報を集約する手法について、おおまかな妥当性を確認することが出来た。一方で、保健所における患者情報の発生時点より地方自治体と国とが情報共有を行う手法は、地方自治体における感染症行政に適用するうえで多くの課題があることが明らかとなった。

今後、国内患者発生初期には各県庁からの患者報告を行い、患者数の増加に伴い県庁に負担が集中してきた際に、保健所側に柔軟に症例報告の実務を委譲しうる手法について検討を進める必要がある。また、プロトタイプシステムの改修を行うと共に、より多くの県庁や保健所、地方衛生研究所の参加を得たシミュレーションを実施し、実用性の検証を行うことが望ましい。

A．研究目的

2009年に生じた新型インフルエンザのパンデミックにおいては、社会や医療機関においてだけでなく、保健医療行政にも大きな負担が生じた。とりわけ、国内症例発生早期には、全数報告に伴う情報の収集と報告、検体の移送と検査結果情報の管理などに混乱が生じた。そこで、パンデミック時の教訓を元に新たに制定された新型イ

ンフルエンザ等対策特別措置法や行動計画においても、来るべきパンデミックへの備えとして、症例の情報を効率的に集約し管理しうる体制の確立が求められることとなった。

こうした背景を受け、本研究分担は、国内患者の発生初期を対象とし疑い症例と確定症例を含む数百例の患者情報を効率的に扱うための体制について実践的な検討を進めて来た。初年度には、パンデミッ

00001

新型インフルエンザ・疑い症例登録シート

このシートは、新型インフルエンザの疑い症例を、厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部に報告するためのシートです。シート下部に記された注意事項に留意することにより、「患者登録シート」と「検体登録シート」が、FAXにて1週間以内に返送されます。これらのシートは、●報告書まで送達して下さい。なお、本席では検体情報のみを登録するため、シートの都合や希望は各保健所等で各自にお使い頂きます。

登録組織名 _____

報告者 _____

年齢 才 性別 男 女

生年月日 年 月 日

*年齢不明時は、医療機関から提供した年度の1月1日生まれとして登録して下さい。

症状 (ビーズ病)

発熱 咳 痰

頭痛 鼻汁 鼻閉

基礎疾患 _____

重症度 軽症 中等症 重症

入院の有無 なし 一般病室 呼吸管理

治療薬 タミフル リレンザ アビガン イナビル

特記事項 _____

FAX送達先: 050-3730-8085 問い合わせ先 (対策推進本部): 03-1111-0001

00001

図1 疑い症例登録シート

00001

新型インフルエンザ・検体登録シート

このシートは、検体の検査結果を厚生労働省・新型インフルエンザ対策推進本部に報告するためのものです。検体と共に地方衛生研究所に送付し、検査結果を基として、下記までファックスして下さい。複数の検体がある場合は、適宜、コピーして利用して下さい。なお、検体を登録時に送付する際には、検体情報の記載をお願いします。

検体登録ID 1 1 1 7 - 0 0 0 4

年齢 0 0 0 歳 性別 男 女

検体採取日時 1 月 3 0 日

検体ID (検体登録番号) _____

検体 鼻汁 痰 鼻拭 鼻汁吸引

検体 唾液 尿 血液 その他

検体 痰 鼻汁 鼻拭 H1N1pdm09

検体 鼻汁 痰 鼻拭 その他

検体 鼻汁 痰 鼻拭 その他

検体 鼻汁 痰 鼻拭 その他

検体 鼻汁 痰 鼻拭 その他

FAX送達先: 050-3730-8085 問い合わせ先 (対策推進本部): 03-1111-0001

00002

図2 検体登録シート

クにおける症例情報の集約に向けた情報システムのプロタイプを開発し、対策推進本部や地衛研等を模した環境での机上訓練を実施することで、課題抽出を行った。2年目には、改善に向けた課題の整理を行うと共に、性能向上や関係したツールの開発を継続して進めた。

3年目となる今年度においては、開発した情報集約用手法のさらなるブラッシュアップを行うと共に、各自治体への展開に向けて自治体を招いた症例発生訓練を行い、有用性・実効性の検証を目指した。

B. 研究方法

新型インフルエンザパンデミック時には、医療機関から地方自治体、地方自治体から国という情報の報告ルートに加えて、医療機関から保健所を経て、地方衛生研究所、国立感染症研究所と検体が移動する。それに伴い、患者情報と検査結果情報が生じるが、それぞれは各自治体の管理下にあ

るため、全国レベルで症例の発生状況を把握する必要がある国はそれらの情報を迅速に得ることが出来ない。地方自治体側は、感染症管理のために独自の情報システムを構築しているケースも少なくなく、国への報告システムの設置は、データの二重入力を生み、現場の負担を増す。そこで我々は、ファックスを活用した患者情報の効率的な集約手法を提案した。本手法では、まず、保健所に疑い症例登録シート(図1)を配布する。そして、疑い症例が発生した際には、医療機関からの聞き取り情報を本シートを用いてメモして頂く。その上で、自治体側よりファックスすると、自動的に症例の登録済用紙と検体検査用シート(図2)が返信される。この送信は、保健所が行っても、県庁が行っても良いものとする。これにより、保健所や地方自治体は、情報の入力に労力を割かれることなく、国との情報共有が自動的に可能となる。国の対策推進本部側は、必要な情報を全国から効率的に、かつ柔軟に収集することが出来る。ま

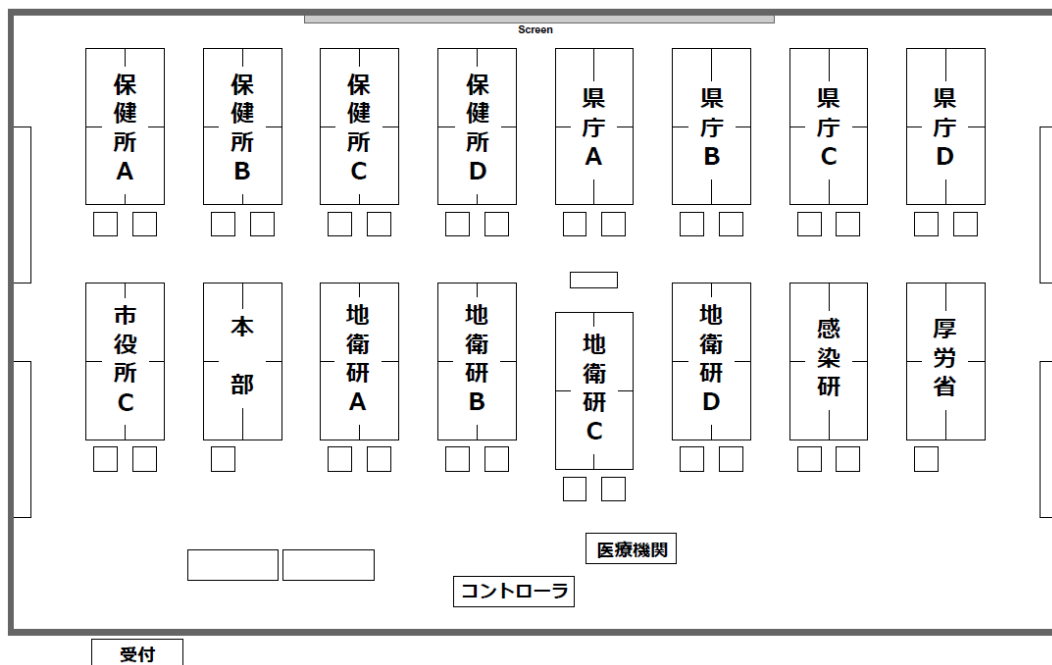


図3 シミュレーション会場設営概要

た、報告に際した自治体側の事前トレーニングも不要であり、緊急時の対応体制を安価に維持することが可能となる。

実際の新型インフルエンザ対策において、地方自治体は、保健所と市役所、県庁の間において、電話やメール、ファックスを組み合わせた連絡や相談を行うことになる。提案手法は、こうした業務と親和性が高いものと考えられる。一方で、実際に患者が発生するとさまざまな業務に追われることになる地方自治体において、提案手法が現実的に機能するかどうかは実際の環境において検証してみなければ実証することが困難である。そこで、研究初年度に、国立感染症研究所の会議室を借用し、実際の対応に用いる電話やファックス、PC等の通信手段を持ち込んだ上で、実利用における動作の確認と課題抽出を試みた。

今年度は、提案する各種症例情報の効率的な収集体制の有用性の実証に向けて、さらに大規模なシミュレーションを試みた。そのために、十分な参加者の収容能力を備えたと共に各自治体のオフィスを模した環境を容易に整えることが出来る有明の

丘基幹的広域防災拠点施設オペレーションルームを借用し、シミュレーション会場として利用した。同施設は、首都圏の災害時における現地本部が置かれる施設であり、16の島にPC、電話、ファックスが備え付けられている。本施設の借用は、所管する内閣府防災担当に危機管理演習としてご協力を頂くことで実現した。シミュレーション会場の設営概要を図3に示す。

シミュレーションでは、医療機関より保健所に渡された患者情報が、各自治体や県庁を経て、正しく全国レベルで集約しうるか検証した。また、医療機関より保健所に提出される検体が、正しく地方衛生研究所、国立感染研へと送付され、その検査結果情報が依頼組織に正しく返信されると共に全国レベルで自動的に集約されるか確認した。研究初年度のシミュレーションでは自治体側の参加が限定的であったため、今年度は、4つの地方自治体の県庁・地方衛生研究所・保健所に加えて、2つの国立研究教育機関、厚生労働省担当課が関わった。大きな演習であるため、本番日の他、設営、リハーサルに各1日を要した。設営後の状況を図4に示す。



図4 会場設営後の状況

今回提案した手法は、上述の「疑い症例登録シート」か「確定症例登録シート」のいずれかに患者情報を記載し、指定された電話番号にファックスするという簡便なものである。そこで、提案手法が事前の詳細なトレーニング等なしに機能する簡便な手段であることを実証するため、以下の形でシミュレーションを構成した。まず、シミュレーションにおいては、会場スクリーンに国内外の状況を表示しつつ全体進行を行い、症例が発生する毎に医療機関より該当する保健所に対して患者情報と検体の提供を行った。各保健所は、県庁や地衛研、場合によっては厚生労働省へと相談しつつ、患者情報の報告を行った。その際、各保健所は、各デスク上に配布された指示票に従い、提案手法に基づいた情報の提供を行うものとした。これらに際しては、詳細な情報提供を行わず、現場で生じる疑問や質問を自分たちで解決して頂くものとし、その様子を逐一記録に残すことで、現場側における課題の抽出を行った。

C. 研究結果

新型インフルエンザパンデミックへの備えとして、症例・検体情報の収集システムを整備したうえで、2017年2月1日、有明の丘基幹的広域防災拠点施設オペレーシ

ンルームにて「新型インフルエンザ早期国内症例 情報集約訓練」と題した国内における患者発生シミュレーションを行った。シミュレーションの参加者として、まず、地方自治体組織として、4県に依頼し、県庁・保健所・地衛研役として合計11名の派遣を頂いた。構成として、A(東京都)、B(首都圏)、C(政令市込み)、D(地方県)と、自治体のバリエーションを設けた形で提案手法のチェックを行うことが出来た。また、厚生労働省より10名の参加があったことに加えて、国立感染症研究所役、コントローラ役等として、厚生労働省の国立研究教育機関より9名の参加があった。厚生労働省役としては、システム操作(図5)と電話対応のために2名を配置し、他の参加者は、地方自治体の欠員を補って頂いたことに加えて、記録係として各組織における動静の記録を担って頂いた。これらシミュレーション参加者に加えて、シミュレーションのスタッフとして9名が参加した。

今年度のシミュレーションでは、上述のように参加自治体のバリエーションが一昨年のシミュレーションと比して大幅に増し、多方面からの意見を得ることが出来た。また、各組織に記録係を配置したことで、そ



図5 症例情報集約システム(管理画面)

それぞれの組織にどのような問題や疑問が生じ、それをどう解決しようとしたのかを詳細に記録することができた。これによって、新型インフルエンザ発生時における保健所や県庁、地方衛生研究所の状況分析が実現した。さらに、各組織からの質問が集中する厚労省にも手厚くサポートを配置したことから、本部側の記録の充実も実現した。シミュレーション会場において、施設備え付けの電話やファックスが利用できたことは、大きなシミュレーションの実施に際した設営負担の軽減に大変有益であった。

一方、提案手法については大きな課題が明らかとなった。提案した手法では、症例の発生情報に最初に触れることになる保健所が、県庁への報告と国への報告を統合することで2重報告の負担を軽減すると共に全国レベルでの症例管理を容易に行う目指していた。しかし、これは地方自治体側の想定するワークフローとは大きく異なり混乱を生む。そこで、提案手法としては県庁を対象としたうえで、「症例数が急増していくタイミングで、柔軟に保健所に報告権限を移譲していくことができる」という点と、「検体+検査結果情報のハンドリングが効率化する」という点に絞り、自治体側の了承を取り付けていく必要を認めた。

2点目として、報告様式の問題が挙げられる。提案した報告様式は、研究班内部での長年の議論や国との調整に基づいて策定した極めてシンプルな書式であった。しかし、自治体側は、より多くの情報を報告しようと備考欄等に詳細な記載を加え、それが報告負担を高めていた。今後の改定に際しては、体温欄も削除し、年齢・性別と入院の有無程度に絞ってしまった方が、記載に際した解釈上の問題を解決していく上でもシンプルな解であろうと考えられた。

3点目として、システムのアカウント管理の問題が挙げられる。提案手法では、保健所等には事前にアカウントを配る代わりに届出様式を配布し、それがファックスされた時点でアカウントを生成し、返信ファックスとして送付する方法を提案した。これにより、対策推進本部側、地方自治体側双方のアカウント管理負担を軽減しようと構想していた。しかし、こうしたアカウント管理手法は一般的でないことから、逆に自治体側の混乱を増す可能性が明らかとなった。現行の感染症行政においては、県庁・地衛研にはアカウントを最初から発行・送付し、そのうえで、必要に応じて保健所等にアカウントや権限を降ろしていく方式が合致していると考えられた。

D . 考察

本研究分担は、新型インフルエンザに対する行動計画の改訂により必要となった、「国内における感染者の発生の状況、動向及び原因の情報収集」に向け、国内患者発生初期における効率的な情報収集の実現に向けて開始された。そして、今までの検討において、自治体側でそれぞれ独自に構築してきた感染症対応フローと干渉せず、また、過度の報告負担を課さない手法として、医療機関から保健所が患者発生の報告を受けた際に「疑い症例登録シート」に記載し、それをファックスして頂くというシンプルな手法を提案してきた。それにより、「アカウントやその後の指示がファックスで返信されてくる」ものとし、全ての指示は各シートに記載されている。このように単純な仕組みであるために、一人の患者、一つの検体を処理すれば、担当者は提案手法に習熟するものと想定していた。

しかし、シミュレーションにおいて、保健所や地方衛生は、ほとんど想定通りには動かないことが明らかとなった。今回の提案手法では、「疑い症例登録シート」内にすべての指示が記載されており、指示通りに行えるように「チェックリスト」が付けられていた。しかし、そもそもほとんどの保健所では、チェックリストを確認することなくファックスを送信し、指示とは異なる形で検体を地方衛生研究所へと送付した。また、地衛研にさまざまなファックスが送付され、それにより地衛研側では何がシステムからのファックスで、何が県内組織からのファックスか分からなくなるという想定外の事態が生じた。保健所に送付した保健所用のアカウントシートを保健所が地衛研へと送付することで、保健所にてシステムにログインすることが出来ない事態も生じた。こうした事態を避けるために、各組

織を模した机上には、詳細な図入りの指示書の指示と今までの討議やシミュレーションで得られたQ and Aを配置した。しかし、これらが生かされることはなかった。

これだけ想定と異なる事態が生じると、提案手法には大幅な変更が不可欠であると考えられる。まず、「症例登録シート」を保健所へと配布するのではなく、県庁へと症例報告を指示する形とする。その上で、症例数が増え負担が高まった際には保健所へと権限委譲をしても構わない旨を伝える必要がある。県庁からの報告に際しては、疑い症例報告シートをさらに簡略化したシートを用いるのが分かりやすいだろう。県庁や地衛研には、最初からアカウントを配り、簡単な報告訓練を行ってから、実際の患者発生を待つ形にすることが好ましい。県庁への指示は、シミュレーションにおいても、行政内部の事務連絡形式で記し、自治体が従わざるを得ないような形式とすることが好ましい。また、自治体受容の向上に向けて、システムの名称を「症例 ID 発行システム」等へと変更することも考慮すべきである。

なお、保健所から地衛研側へと検査のために送付された検体検査が出た後、とりわけ国内発生初期の段階では感染研へと検体を再送付することによりダブルチェックするケースがある。その際、保健所から地衛研へと送付される検体に同梱された検体情報シートについて、コピーした同一シートを同梱するフローを想定していた。しかしながら、シミュレーションにおいては、保健所から送付されてきたシートに地衛研での検査結果を記載しそのまま感染研へと送付する事例が頻発した。これは、設計時の想定と大きく異なる事態であったが、検体の基礎情報が記載されたシートが検体と同時に移動すること自体は自然な挙動であるため、そうした流れにも柔軟に対応できる形へと設計を改める必要を認めた。

E . 結論

本研究分担では、新型インフルエンザ等対策特別措置法の成立に伴い対策が求められていた「新型インフルエンザの国内患者の発生初期において疑い症例と確定症例を含む数百例の患者と検体の情報を効率的に集約し必要な関係者間で情報共有を行う体制」の実現に向けて、実践的な検討を進めた。

1年目には、ファックスを用いた患者・検体・検査結果情報の集約体制の実用性を実証するため、プロトタイプを開発したうえで新型インフルエンザ対策に関わる関係者を集めたパンデミック対応のシミュレーションを行い、実用化に向けた課題抽出を行った。2年目には、抽出された課題を元にシステムの検討を進め、情報集約システムの基盤となるファックス OCR エンジンの精度向上作業を進めた。3年目には、システムを改良したうえで、参加する地方自治体を拡大したパンデミック対応のシミュレーションを執り行い、「国内の新型インフルエンザ患者の発生早期においてファックスとウェブを併用することで出来る限り現場に負担をかけずに全国的に統一した形で患者情報を集約する手法」の実用性の実証とさらなる課題抽出を目指した。

今年度の研究においては、プロトタイプシステムの精度向上が実現し、また、一昨年よりも規模を大幅に拡大した患者発生シミュレーションを行うことが出来た。その結果として、提案手法がそのままでは地方自治体における感染症行政に適用することが困難であることが明らかとなった。全国の医療機関や地方自治体からの情報集約において、ファックスを用いて半自動的に全国より情報を収集する手法そのものについては好意的な意見が多く得られた。

今後の研究に際しては、まず、今年度の

結果に基づいて、プロトタイプの改修を進める必要がある。また、シミュレーションについても、一箇所に集まったの演習でなく、それぞれの県庁や保健所の執務室にしながら遠隔分散型での演習を検討する。これにより、対象県を増やした環境でのシミュレーションに加えて、自治体側のワークフローとの更なるすり合わせが望まれる。その上で、本研究班が提案した情報集約体制の事業化と今後の維持・発展体制の確立が望まれる。

また、本研究の副産物として、行政内で多用されるファックスを用いて情報集約を行うシステムの構築と改良が進んだ。当該システムはオープンソース形式で開発を進めている。こうしたソフトウェアは、実利用を進めれば進めるほど質が向上する。今後、有用性の実証を通じて利用の拡大を図りたい。

F . 研究発表

1 . 論文発表

奥村 貴史, 「情報処理と公衆衛生」, 情報処理, Vol. 57, No. 7, 2016, pp.648-651.

2 . 学会発表

なし

新型インフルエンザに対する公衆衛生対策・感染対策に関する研究

研究分担者 氏名 田辺正樹 三重大学医学部附属病院 医療安全・感染管理部 准教授
研究協力者 氏名 西村秀一 仙台医療センター 臨床研究部 ウイルスセンター長
田村大輔 自治医科大学 小児科学 講師

研究要旨

国及び都道府県は、新型インフルエンザ対策として、抗インフルエンザウイルス薬の備蓄を行っており、その備蓄量の算定根拠の一つに、重症患者への倍量・倍期間投与治療がある。平成27年度厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会にて、重症患者への倍量・倍期間投与の考え方が議論されたが、「有効性を示唆する科学的根拠は乏しい」との結論に至った。本研究では、新型インフルエンザを季節性インフルエンザに置き換え重症患者を対象とした抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関するliterature reviewを行い、同治療法についての有効性の評価を行った。

また、新型インフルエンザ発生時に大規模な集団的予防接種を計画するにあたり、CDCのガイドラインの日本語訳を行なった。

A. 研究の目的及び背景

本年度の研究目的は、(1) 新型インフルエンザを季節性インフルエンザに置き換え重症患者を対象とした抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関するliterature reviewを行うこと、および(2) 新型インフルエンザ発生時に大規模な集団的予防接種を計画するにあたり海外の知見の集積を行なうことである。

(1) 抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関する検討にあたっては、以下の背景がある。

平成17年度から、国は新型インフルエンザ対策として、抗インフルエンザウイルス薬の備蓄を開始した。備蓄薬はタミフル®であり、目標量は、国民の23%に相当する2500万人分とした。その後も議論が重ねられ、平成20年度、備蓄目標量を国民の45%に相当する量に変更した。また、新型インフルエンザ発生時、タミフル®に耐性化したウイルスの流行の懸念もあったことから、備蓄量の一部にリレンザ®の導入を決定した。平成24年度にはリレンザ®の割合を全体の備蓄量の20%まで引き上げ、タミフルに耐性化したウイルスへの対応とした。

平成25年4月に新型インフルエンザ等対策特別措置法(以下、「特措法」)が施行され、また、同年6月に新型インフルエンザ等対策政府行動計画(以下、「政府行動計画」)及び、新型インフルエンザ等対策ガイドライン(以下、「ガイドライン」)が策定され、新型インフルエンザ等(新型インフルエンザ及び新感染症)が発生した場合の、新たな対応方針が示された。

国及び都道府県で備蓄している一部の抗インフルエンザウイルス薬の有効期限が平成28年度に切れることから、国民の45%相当

量を下回ることとなった。そのため、平成27年4月、厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会において、(1) 備蓄薬の多様性の議論と(2) 備蓄目標量の考え方の整理が行われた。現行の備蓄量の算定根拠は、以下の通りである。

国民の45%相当量の抗インフルエンザウイルス薬の備蓄目標量の試算根拠

[1] 患者の治療

人口の25%が新型インフルエンザウイルスに罹患し、その全員が受診
3200万人分
新型インフルエンザの病態が重篤の場合、倍量・倍期間投与を行う可能性
750万人分(患者の1割250万人が重症化すると想定)

[2] 予防投与

発生早期には、感染拡大防止のため、同じ職場の者などに投与する可能性
十分な感染防止策を行わずに患者に濃厚接触した医療従事者等に投与する可能性
300万人分

[3] 季節性インフルエンザウイルスの同時流行

季節性インフルエンザが同時流行し、全患者に投与した場合
1270万人分

多様性に関わる議論の結果、小児患者への治療及び投与経路の異なる薬剤の備蓄の重要性が確認され、「タミフルDS®は迅速に備蓄」、「ラビアクタ®は優先的に備蓄」、「イナビル®は、既存の備蓄薬の期限切れのタイ

ミング時に備蓄」との、結論が得られた。一方、備蓄目標量の考え方の整理では、試算根拠となっている[1]~[3]の項目ごとに検討がなされ、すべてにおいて、最新の科学的根拠に基づき考える必要があるとされた。特に、[1]患者の治療 新型インフルエンザの病態が重篤の場合、倍量・倍期間投与を行う可能性については、以下の通り整理された。

明らかな有効性を示す科学的エビデンスは乏しい。理由の一つとして、重症化の原因が基礎疾患の有無等多岐にわたり、重症患者の評価が難しいことが挙げられる。そのため、引き続き季節性インフルエンザの重症例での有効性を参考にしつつ、倍量・倍期間治療のあり方について情報収集を行う。

本研究の目的は、備蓄量45%の試算根拠の一つである、[1] 新型インフルエンザの病態が重篤の場合、倍量・倍期間投与の有効性について、季節性インフルエンザにおけるタミフル®及びラピアクタ®での治療成績や治療の有効性の、文献学的な検討を行うことである。

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(改訂版)」では、重症患者への治療は、タミフル®もしくはラピアクタ®が推奨されている一方、吸入薬であるリレンザ®及びイナビル®は推奨されていない。

厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会第1回医療医薬品作業班(平成27年5月20日開催)でも、倍量・倍期間投与の議論がなされているが、その議論の中で「現在の臨床医は、季節性インフルエンザの重症患者の治療を行う際、一般的に点滴静注薬であるラピアクタ®を使用する。内服薬であるタミフル®をNGチューブ等を使用し内服させるのは現実的に難しい」との意見があった。厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会第2回医療医薬品作業班(平成27年6月9日開催)では、「季節性インフルエンザの重症患者に対する倍期間投与治療では、タミフル®内服で倍期間の10日間にするよりも、ラピアクタ®の点滴静注治療で通常の初日単回治療よりは、2日もしくは3日間の連続投与治療が主流である」といった意見があった。

よって、本研究では、対象薬剤をラピアクタ®に絞り、新型インフルエンザの重症患者における抗インフルエンザウイルス薬の倍

量・倍期間投与の有効性の評価の代替として、季節性インフルエンザの重症患者における倍量・倍期間投与の効果を検討することとした。

B. 研究方法

(1) 抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関して検討するため、米国国立医学図書館(National Library of Medicine)内の、国立生物科学情報センター(National Center for Biotechnology Information)が作成しているデータベース、いわゆるPubMedにて、2017年1月23日~2017年1月31日に、以下の5つの検索単語「peramivir」「S-021812」「RWJ-270201」「BCX-1812」「high dose」「longer」「treatment」「severe influenza」を用いて、文献検索を行い、計15の文献を抽出した。また、同時に、和文論文の検索として、特定非営利活動法人医学中央雑誌刊行会が作成しているデータベース、いわゆる医中誌を使用し、以下の10の検索単語「ペラミビル」「ラピアクタ」「S-021812」「RWJ-270201」「BCX-1812」「倍量」「増量」「倍期間」「連日」「連続」「連投」「複数」を用いて文献検索を行い、計457の文献を抽出した。

文献の抽出・解析については、仙台医療センター臨床研究部西村秀一氏及び自治医科大学小児科学田村大輔氏の協力を得て実施した。

(2) 大規模な集団的なインフルエンザ予防接種を計画する際の参考となるよう、2015年12月16日にCDCが策定したガイドライン: Guidelines for Large-Scale Influenza Vaccination Clinic Planning(https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vax_clinic.htm)の日本語訳を作成した(別紙参照)。

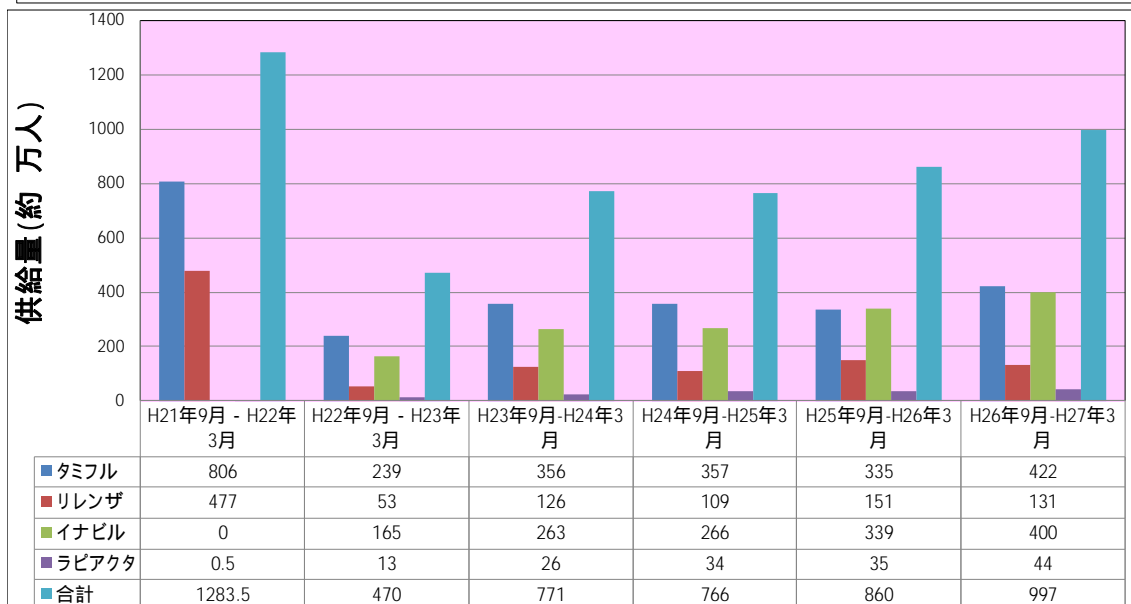
C. 添付文書によるラピアクタ®の使用方法について

ラピアクタ®は、2010年に、薬事承認された点滴静注薬である。現在、日本国内には、本剤を含め4種類のノイラミニダーゼ阻害薬が存在する。2014年~2015年の季節性インフルエンザシーズンでは、本剤の日本国内での使用量(卸から医療機関等への納入量)は、約44万人分であり、4種類のノイラミニダーゼ阻害薬の中では使用頻度が低いものの、入院患者を中心に重症患者への使用頻度が高いと考えられている。下図参照(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作成)

ノイラミニダーゼ阻害薬の使用量の推移

厚生労働省新型コロナウイルスに関する小委員会 第2回医療医薬品作業班会議資料

抗インフルエンザウイルス薬の市場流通(卸→医療機関等)の推移 (H21年-H26年 シーズン中(9-3月))



各社からの回答を基に結核感染症課で作成

ラピアクタ®の添付文書におけるインフルエンザ感染症への効能・効果は、以下のとおりである。

A型及びB型インフルエンザウイルス感染症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. ラピアクタ®の投与に当たっては、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては、必須でないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること。
2. ラピアクタ®は点滴製剤であることを踏まえ、経口剤や吸入剤等のほかの抗インフルエンザウイルス薬の使用を十分考慮した上で、本剤の投与の必要性を検討すること。
3. 流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、本剤の適切性を検討すること。
4. ラピアクタ®は、C型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。
5. ラピアクタ®は、細菌感染症には効果がない。

ラピアクタ®の用法・容量、および用法・容量に関連する使用上の注意は、以下のとおりである。

<用法・容量>

成人：通常、ペラミビルとして300mgを15分以上かけて単回点滴静脈注射する。合併症により重症化するおそれのある患者には、1日1回600mgを15分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

小児：通常、ペラミビルとして1日1回10mg/kgを15分以上かけて単回点滴静脈注射するが、症状に応じて連日反復投与できる。投与量の上限は、1日量として600mgまでとする。

<用法・容量に関連する使用上の注意>

1. ラピアクタ®の投与は、症状発現後、可能な限り速やかに開始することが望ましい。[症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない]
2. 反復投与は、体温等の臨床症状から継続が必要と判断した場合に行うこととし、漫然と投与を継続しないこと。なお、3日間以上反復投与した経験は限られている。[臨床成績の項目参照]
3. 腎機能障害のある患者では、高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので、腎機能の低下に応じて、下表を目安に投与量を調節すること、小児等の腎機能障害者での使用経験はない{重要な基本的注意}及び[薬物動態]の項参照]
4. ラピアクタ®は、点滴静脈内注射にのみ使用すること。

添付文書上でも、反復投与については触れられており、体温等の臨床症状から継続が必要と判断した場合に行うこととし、漫然と投与を継続しないように注意がなされている。ただ、反復投与においては、3日間以上反復投与した経験は限られている。

ラピアクタ®の副作用の項目においては、倍量・倍期間投与の記載はないが、過量投与については下記の通りである

過量投与

ラピアクタ®の過量投与に関する情報は得られていない。ラピアクタ®は、血液透析により速やかに血漿中から除去されることが報告されている。

過量投与を行った場合でも、血液透析を行うことで血漿中からの除去は可能である。

成人の薬物動態試験では、血漿中濃度を、4つの濃度（100mg、200mg、400mg、800mg）での投与ののち測定しており、詳細は以下の通りである。

<薬物動態>

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性各6例に、100mg、200mg、400mg、800mgを単回点滴静注したときの血漿中濃度を図1に、単回/反復点滴静注したときの薬物動態パラメータを表1に示す。Cmax及びAUCは用量比例的に増加し、平均滞留時間(MRT)は、約3時間で、ラピアクタ®は速やかに消失した。反復投与での体内動態は、単回投与時とほとんど変わらず、蓄積性は認められなかった。

(2) 小児患者

小児患者115例(4ヶ月～15歳)に10mg/kg(体重60kg以上は600mg)を単回点滴静注したときの点滴終了後4時間までの血漿中濃度(185ポイント)を図2に示す。また、血漿中濃度が測定できた全297ポイントを用いて母集団薬物動態解析を行い、得られた薬物動態解析を行い、得られた薬物動態パラメータを表2に示す。

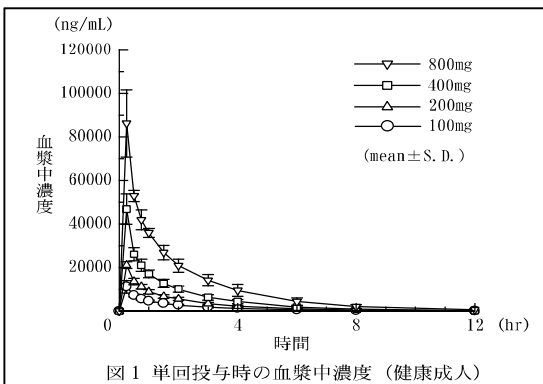


図1 単回投与時の血漿中濃度 (健康成人)

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	単回投与				
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL ^{※1} (L/hr)	MRT (hr)	V _{ss} ^{※2} (L)
100	6	11200±2900	17513±2001	5.77±0.61	2.64±0.33	15.16±2.14
200	6	21100±1600	33695±3622	5.99±0.65	2.65±0.27	15.77±1.35
400	6	46800±7000	63403±8620	6.41±0.90	2.44±0.28	15.53±1.71
800	6	86200±15400	133795±19972	6.10±0.96	2.83±0.49	16.96±1.53

投与量 (mg)	n	反復投与 (6日)		
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-τ} ^{※3} (ng·hr/mL)	CL ^{※1} (L/hr)
100	6	10900±2000	16436±1540	6.13±0.56
200	6	19800±2300	30358±2980	6.64±0.69
400	6	45300±8000	65409±9498	6.23±0.93
800	6	85500±13100	131385±12871	6.14±0.58

※1: 全身クリアランス
 ※2: 定常状態分布容積
 ※3: 定常状態の投与間隔 (24時間) での AUC (測定法: LC/MS/MS) (mean±S. D.)

薬物動態試験では、反復投与でも、体内動態は単回投与とほとんど変わらず、蓄積性は認められていない。小児では、0-1歳、1-2歳、2-6歳、6-16歳の4つのグループ別に血漿中濃度が測定されているが、年齢による違いは認められていない。

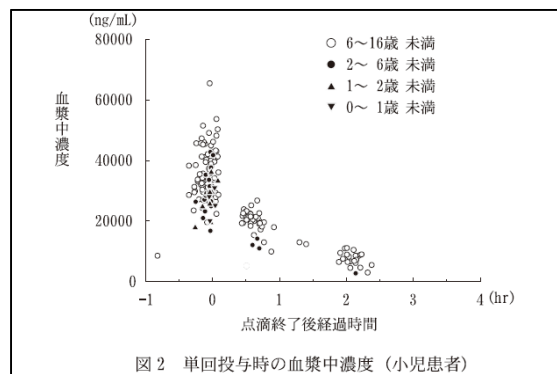


図2 単回投与時の血漿中濃度 (小児患者)

表2 薬物動態パラメータ※1

	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
全体	115	38768 (23880-58835)	56569 (37531-82620)
0~1歳未満	4	25848 (23880-28319)	47941 (43040-53535)
1~2歳未満	8	27587 (24793-37604)	44472 (41398-52018)
2~6歳未満	19	33804 (26787-42224)	46784 (37531-61870)
6~16歳未満	84	41127 (27216-58835)	60478 (41801-82620)

※1: 中央値 (最小値-最大値)、母集団薬物動態解析ソフト NONMEM® に基づく薬物動態パラメータを用いたベイズ推定値

排泄速度が遅いことが予想される腎機能障害者におけるラピアクタ®の使用については、日本の健康成人及びインフルエンザ患者、並びに外国の健康成人、腎機能障害者及び健康高齢者を対象とした臨床試験より得られた332症例、3199ポイントの血漿中濃度について、母集団薬物動態解析がなされている。その結果、ラピアクタ®の血漿中薬物動態 (CL) に対する影響因子として、腎機能障害の程度 (Ccr) が薬物動態に与える影響が大きいことが示され、Ccrに応じた投与量の調節が必要であろうとの考察がなされている。腎機能障害者群における用量調節時 (300mg投与相当) の血漿中濃度シミュレーションを図3に示す。また、各腎機能障害者群における用量調節時のCmax及びAUCを表3に示す。

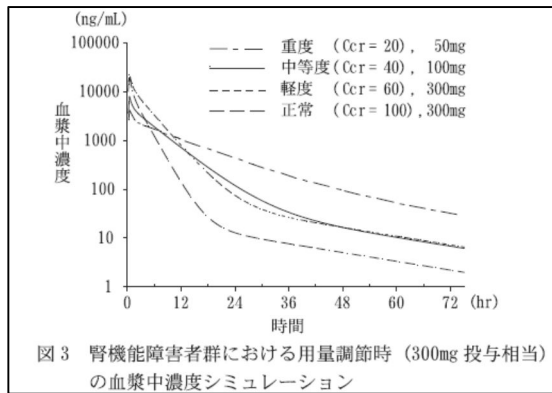


図3 腎機能障害者群における用量調節時(300mg投与相当)の血漿中濃度シミュレーション

表3 腎機能障害者群における用量調節時のCmax及びAUC^{※1}

Ccr (mL/min)	300mg 投与相当		600mg 投与相当			
	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)
10≤Ccr<30	50	4742 (3192-7467)	37162 (21433-87284)	100	9415 (6414-14591)	75745 (42922-173312)
30≤Ccr<50	100	9245 (6291-14323)	33669 (22976-50453)	200	18471 (12564-28283)	67786 (45769-102417)
50≤Ccr<80	300	27044 (18652-40920)	60233 (41298-87803)	600	54047 (37078-81364)	119015 (83155-175174)
80≤Ccr<140	300	26005 (18133-38645)	36423 (26114-52916)	600	51814 (36020-76820)	72307 (51520-104974)

※1: 中央値(90%予測範囲), 母集団薬物動態解析ソフトNONMEM[®]に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

腎機能障害者を含む22例に2mg/kg(承認外用量)を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図4に、薬物動態パラメータを表4に示す。腎機能の低下に伴い、ラピアクタ[®]の血漿中からの消失が遅延し、AUCが増大することが示されている。(外国人によるデータ)

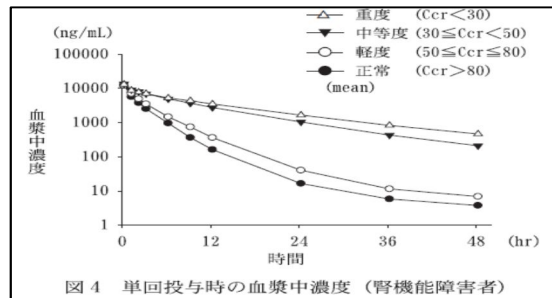


図4 単回投与時の血漿中濃度(腎機能障害者)

表4 薬物動態パラメータ

Ccr (mL/min)	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL (mL/min)
Ccr<30	5	13200±2910	137000±41100	21.1±4.68
30≤Ccr<50	6	13700±3780	108000±31200	26.8±5.35
50≤Ccr≤80	5	12500±3590	33900±7880	77.9±21.4
Ccr>80	6	12800±2860	26000±3180	108±9.90

(測定法: LC/MS/MS) (mean±S. D.)

実際の血液透析患者について6例に2mg/kg(承認外用量)を単回点滴静注したときの血漿中濃度の変化を図5に示す。点滴開始2時間後から4時間の血液透析によって血漿中濃度が約1/4まで低下している。

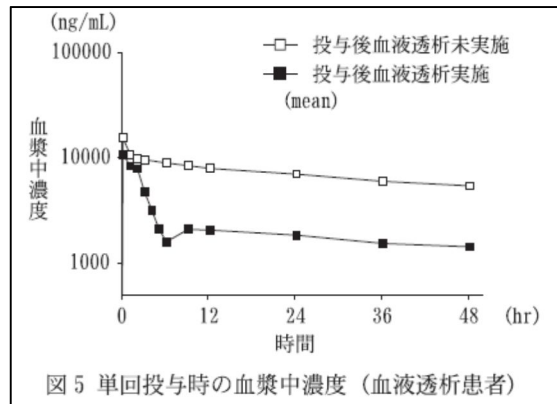


図5 単回投与時の血漿中濃度(血液透析患者)

D. 研究結果

(1) 和文報告での倍量・倍期間治療のRandomised Control Studyの介入研究について

「ペラミビル」、もしくは「ラピアクタ」を基本検索単語として、さらに「倍量」「倍期間」等のほかの単語を掛け合わせて文献検索を行ったところ、得られたのは数件の総説や会議録のみであった。そのため、「ペラミビル」もしくは「ラピアクタ」のみの単語で、文献検索を行った。その結果、検索単語「ペラミビル」では、457の文献が確認された。それらの文献内容は、各種学会での口頭演題発表や症例報告もしくは治療についての総説等であり、標準投与量を超えた治療法や倍量・倍期間での治療法に関してRCT(Randomised-Control Trial)、Double-Blind(DB)をベースとした介入研究はなかった。

また、検索単語「ラピアクタ」では、436の文献が確認された。これら文献内容は、ペラミビルを検索した結果と同様、各種学会での口頭演題発表や症例報告もしくは治療についての総説等であり、標準投与量を超えた治療法や倍量・倍期間での治療法に関してRCTやDBで実施した介入研究はなかった。以上、和文検索においては倍量・倍期間投与についてのRCT介入研究は、確認されなかった。

(2) 英文報告での倍量・倍期間治療のRCT、DBの介入研究について

英文検索で抽出された計15の文献について、倍量・倍期間治療のRCT、DBでの介入研究の分析を行った(図6)。

マウスやフェレットを使用した動物実験の報告が3文献あった⁵⁾⁸⁾¹³⁾。薬物の投与方法の違いによる抗ウイルス効果、NA遺伝子の275番のヘマグルチニンがチロシンに人工的に変異させたrecombinant influenza virus A/WSN/33(H1N1)を用いた薬剤耐性ウイルスへの治療効果判定、そして高病原性H5N1鳥インフルエンザウイルスを使用した研究であったが、倍量・倍期間治療の効果判定を目的としたRCT研究ではなかったため除外した。

薬物動態試験の報告が、4文献あったが、すべて健康な成人を対象としたものであり、かつ倍量・倍期間での評価はなされていなかったため除外した¹⁾²⁾⁴⁾⁷⁾。

投与方法の検討を行った文献が2つあった¹¹⁾¹⁵⁾。一つは、2005、2006年にHaydenらによって報告されたラピアクタ[®]の経口内服や点

滴静注後の血中濃度を解説したもので、新たな研究を行っているわけではなく、総説的な内容の文献であった。また、もう1つの文献は、5mg/kg/回を2回/日(1日量としては、10mg/kgであり同じであるものの、投与方法が異なる)や10mg/kg/回を2回/日で静脈内投与を行った場合の、体内の薬物動態を解析し、重症患者や薬剤耐性ウイルスが疑われた場合の新たなラピアクタ®の使用法として研究した論文であった(添付文書では、小児はラピアクタ®10mg/kg/回を1日の基本治療量とされている)。いずれも、本研究で要求される重症患者に対するRCT、DBによる研究文献ではないため除外した。

健康成人のボランティアにインフルエンザウイルスを感染させ、ラピアクタ®を100mg~800mg使用し治療効果判定を行った報告があり¹⁰⁾、また、小児のインフルエンザにタミフル®、イナビル®、ラピアクタ®を使用し、その有熱期間とウイルス排泄期間を比較した報告があった¹²⁾。しかし、いずれでも本研究の趣旨とは異なるものであり、除外した。

季節性インフルエンザでの抗インフルエンザウイルス薬治療の総説が1つあり、また、2009年に発生したH1N1パンデミック時の抗インフルエンザウイルス薬の使用経験としてラピアクタ®についてコメントした総説はあったが、いずれも総説であることから除外した³⁾⁶⁾。

最終的に、RCT、DBにて、季節性インフルエンザ重症患者に対する倍量・倍期間投与での有効性を評価できる文献は英文でも確認できなかったが、重症患者が対象ではないものの、季節性インフルエンザにおける倍量・倍期間の有効性を評価した文献は2つ確認できた⁹⁾¹⁴⁾。季節性インフルエンザを対象としたラピアクタ®の治験Phaseにおいて、RCT、DBにて、タミフル®、ラピアクタ®300mg、ラピアクタ®600mgの投与群における、有熱期間とウイルス排泄期間を解析した文献と⁹⁾、季節性インフルエンザに罹患したhigh risk患者(基礎疾患に内分泌疾患や呼吸器疾患を持つ)へのラピアクタ®600mg連日投与での有効性の評価を解析した文献である¹⁴⁾。

Phase の治験データを解析したKohnoらの研究⁹⁾

日本、韓国、台湾における多施設共同試験である。1091名の季節性インフルエンザ患者を対象とし、ラピアクタ®300mg治療群が364名、600mg治療群が362名、比較対象のタミフル®治療群が365名であった。ラピアクタ®投与方法は、添付文書通りの静脈注射であり、投与回数は単回である。本研究は、タミフル®への非劣性を調査研究したものであり、結果、3群間において、メジャーな評価項目である「解熱までの時間」は、統計学的な有意差は認められなかった。有害事象の出現頻度については、タミフル®治療群に比し、ラピアクタ®300mg治療群が有意に少なかったが、倍量の600mg治療群でも重篤な有害事象の出現は確認されなかった。本研究は、重症患者を対象としたものではないことに注意が必要である。ラピアクタ®を600mg、季節性インフルエンザ患者に使用した場合、有熱期間がタミフル®と同等の効果が付されただけのものである。

糖尿病や慢性呼吸器疾患を基礎に持つ季節性インフルエンザのhigh risk群の患者に倍量・倍期間使用したKohnoらの研究¹⁴⁾

37名の季節性インフルエンザ患者を対象とした日本国内の多施設共同研究である。ラピアクタ®300mg治療群が18名、ラピアクタ®600mg治療群が19名であった。ラピアクタ®投与方法は、添付文書通りの静脈注射で、投与回数は、単回から最大5日間連日投与である。結果、インフルエンザの主要症状は、600mg治療群が有意に短かった。全ラピアクタ®治療者の73.8%に、すべての事象は速やかに改善したものの有害事象が発生した。ただし、連日投与した場合であっても、血液中薬物濃度は、蓄積傾向は見られず、連日の反復投与の有用性及び安全性は示された。しかしながら、本研究も、重症患者を対象としたものではなかった。

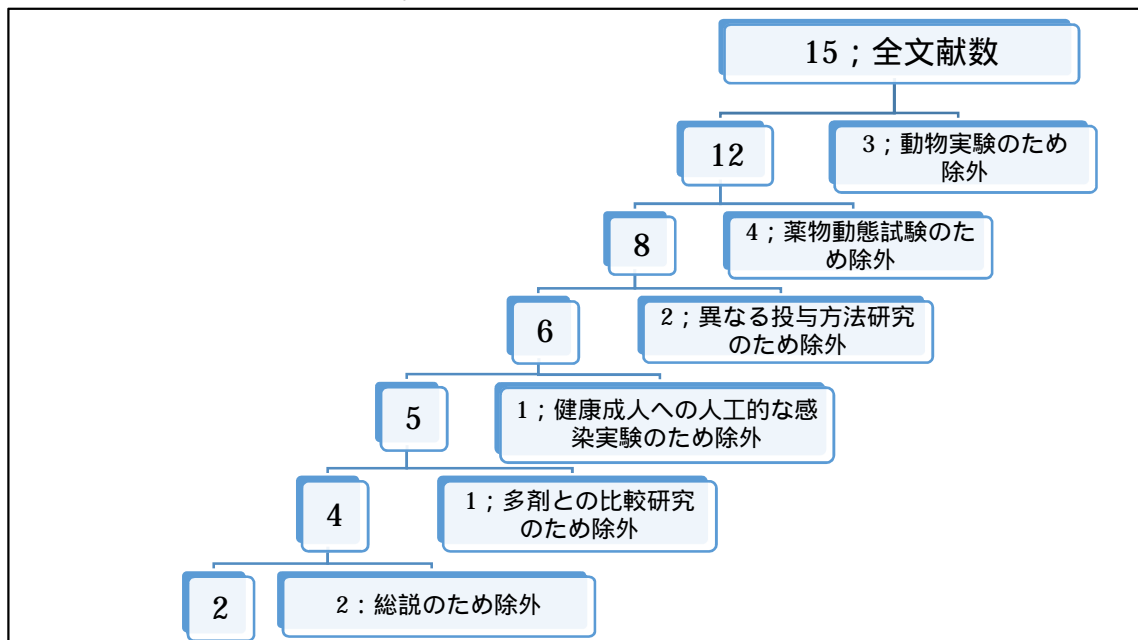


図6 英文報告での倍量・倍期間治療のRCT、DBの介入研究について

著者	年	論文の結論
Shigeru Kohno, Muh-Yong Yen, Hee-Jin Cheong, et al. Phase randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2011	2011	<ul style="list-style-type: none"> ● ラビアクタ®300mg, 600mg治療群のタミフル®に対する有熱期間を用いた非劣性の証明 証明された ● ラビアクタ®治療群とタミフル治療群との有害事象出現頻度の比較 変わりなし
Shigeru Kohno, Hiroshi Kida, Masashi Mizuguchi, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2011	2011	<ul style="list-style-type: none"> ● ラビアクタ®300mg, 600mg治療群で単回もしくは連日投与での有熱期間を用いた有効性の証明 証明された ● ラビアクタ®治療群の安全性評価 証明された ● 連日投与における血中濃度の評価 蓄積なく安全に使用可能

表6 2文献におけるラビアクタの倍量・倍期間における結論

<参考文献>

- 1 Saisho Y, et al. Pharmacokinetic and safety of intravenous peramivir, neuraminidase inhibitor of influenza virus, in healthy Japanese subjects. *Antiviral Ther* 2016
- 2 Zhang M, et al. Pharmacokinetic properties of peramivir after single and multiple intravenous infusions in healthy Chinese volunteer. *Clin Drug Investig* 2016
- 3 Song JY, et al. Antiviral therapy in seasonal influenza and 2009 H1N1 pandemic influenza: Korean experiences and perspectives. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015
- 4 Chairat K, et al. Pharmacokinetic properties of anti-influenza neuraminidase inhibitors. *J Clin Pharmacol* 2013
- 5 Abed Y, et al. Therapeutic activity of intramuscular peramivir in mice infected with a recombinant influenza A/WSN/33 (H1N1) virus containing H275Y neuraminidase mutation. *Antimicrob Agents Chemother* 2012
- 6 Beigel J, et al. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. *Antiviral Res* 2008
- 7 Iyer GR, et al. Population analysis of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of RWJ-270201 (BCX-1812) in treating experimental influenza A and B virus in healthy volunteers. *AAPS PharmSci* 2002
- 8 Sidwell RW, et al. In vivo influenza virus-inhibitory effects of the cyclopentane neuraminidase inhibitor RJW-270201. *Antimicrob Agents Chemother* 2001
- 9 Kohno S, et al. Phase randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2011
- 10 Barroso L, et al. Efficacy and tolerability of the oral neuraminidase inhibitor peramivir in experimental human influenza: randomized, controlled trials for prophylaxis and treatment. *Antiviral Ther* 2005
- 11 Sato M, et al. Influenza viral load and peramivir kinetics after single administration and proposal of regimens for peramivir administration against resistant variants. *Antimicrob Agents Chemother* 2015
- 12 Sugaya N, et al. Comparison between virus shedding and fever duration after treating children with pandemic A H1N1/09 and children with A H3N2 with a neuraminidase inhibitor. *Antiviral Ther* 2015
- 13 Peng BH, et al. Neuropathology of H5N1 virus infection in ferrets. *Vet Microbiol* 2012
- 14 Kohno S, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011
- 15 Reece PA, et al. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses. *J Med Virol* 2007

D. 考察

新型インフルエンザは、いつ、どの亜型ウイルスが新型インフルエンザとなるか予想ができない。さらに、将来起こる可能性のある新型インフルエンザ患者を対象とした治験を行う事も事実上不可能である。そのため、本研究では、新型インフルエンザへの研究の代用として季節性インフルエンザによる重症化患者を対象とした抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性を調査した。

現在、季節性インフルエンザ患者への治療薬は、日本国内では、タミフル®、リレンザ®、イナビル®、ラピアクタ®の4種類の抗インフルエンザウイルス薬が使用されている。4種類ともすべてインフルエンザウイルスの表面に存在する糖タンパクであるノイラミニダーゼを阻害することにより、抗ウイルス効果を発揮する。

平成27年に開催された厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会において、重症の新型インフルエンザ患者に関する薬物治療の考え方の議論が行われ、季節性インフルエンザに準じて、ラピアクタ®を推奨する旨の議論の整理が行われた。そのため、本研究は、「季節性インフルエンザ感染により重症化した患者へのラピアクタ®治療（RCT、DB）の倍量・倍期間での有効性」の解析評価を行った。

医中誌を使用した和文の文献検索の結果は、400以上の文献が確認されたが、本研究内容に合致する文献、もしくは本研究内容に沿う研究を行っている文献は確認できなかった。また、英文の文献検索では、PubMedを使用し和文同様各種key wordsにて検索を行った結果、15の文献が確認された。そのうち、13の文献は、動物実験や薬物動態試験、また薬物治療を総説のようにまとめた文献であり、重症患者を対象とした倍量・倍期間についての調査研究文献ではなかった。残る2つの文献であるが、ひとつは、通常の季節性インフルエンザ患者に対し、ラピアクタ®の倍量治療を行った群とタミフル®治療の群でラピアクタ®倍量治療の非劣性を証明した文献であった。もうひとつの文献は、季節性インフルエンザのハイリスクグループを対象とした倍量治療もしくは倍期間治療での治療効果を解析したものであった。

2つの文献から、季節性インフルエンザ患者において、ラピアクタ®の倍量治療もしくは倍期間治療の有効性・安全性は示されているが、最終的に、本研究課題である「重症インフルエンザ患者に対するラピアクタ®の倍量・倍期間投与の有効性」の評価に資するものではなかった。よって、ラピアクタ®倍量治療及び倍量期間での治療の有効性の評価には至らなかった。

E. 結論

新型インフルエンザ等発生時の公衆衛生対策・感染対策検討の一環として、(1)抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関する調査、および、(2)新型インフルエンザ発生時の大規模な集団的予防接種に関する参考資料として、CDCガイドライン(Guidelines for Large-Scale Influenza Vaccination Clinic Planning)の日本語訳を作成した。

抗インフルエンザウイルス薬の調査に関しては、新型インフルエンザ患者を季節性インフルエンザ患者に置き換え、また、抗インフルエンザウイルス薬をラピアクタ®として、現在までに報告されている和文もしくは英文の文献検索を行い、計400以上の文献をもとに、重症新型インフルエンザ患者における抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間の有効性に関する調査した。結論としては、倍量・倍期間投与治療の有効性を評価できる文献は存在せず、重症患者を対象とした同治療法が有効か否かの結論を得ることはできなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1)田辺正樹、齋藤智也、安江智雄. 次のインフルエンザ発生に備える!!-新型インフルエンザの国内発生を想定した研修訓練-. インフルエンザ vol.17 No.3(2016-10) p69-74.
- (2)田辺正樹、岡部信彦. 次のインフルエンザ発生に備える!!-新型インフルエンザ発生時の予防接種体制の構築-. インフルエンザ vol.18 No.1(2017-1) p57-62.

2. 学会発表

- (1)Tomoya Saito, Masaki Tanabe, Diasuke Tamura. Revisions & Advances in Pandemic Preparedness in Japan After 2009 Pandemic. Options IX for the Control of Influenza; August 2016; Chicago, USA. Final Program. p.264.
- (2)田辺正樹. 新型インフルエンザ発生時の医療体制構築について. 第32回日本環境感染学会総会・学術集会 (平成29年2月神戸)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

大規模なインフルエンザ予防接種実施計画策定のためのガイドライン

広域の診療所を対象として、最も効率的かつ安全にワクチン配布を行うため、公立および民間の予防接種団体が診療所における大規模なインフルエンザ予防接種の実施計画を策定する際の参考となるよう本提言およびガイドラインを作成した。理想的には、民間および公立の団体の計画は、最善の実施方法を定め共有するべきであり、サービスの不必要な重複を避け、インフルエンザ予防接種の効果・効率が最大限となるようにするべきである。

本文書は、診療所における大規模な予防接種実施にあたり、円滑な運営を行う上で役立つ一般的なガイダンスを、8つの主要な項目に分けて記載している。

診療所のロジスティックス：

1. リーダーシップの役割
2. 人材の必要性
3. 予防接種実施診療所の立地
4. 診療所のレイアウトと仕様
5. 診療所外部の群衆管理
6. 診療所内部の群衆管理
7. 診療所の警備
8. 診療所の広告

ワクチンの保管、取り扱いおよび接種：

1. ワクチンの保管と取り扱い
2. ワクチンの接種
3. ワクチンの記録管理

1. リーダーシップの役割

- 予防接種キャンペーンの全体運営のための地域診療所のリーダーを指名する。また、公的および民間セクター双方の情報共有のためのリーダーを指名する。
- 診療所のマネージャーを指名する。また、資材、ロジスティックス、医療担当、支援機能およびこれらを補助するための各チームリーダーを指名する。
- 診療所における感染症対策を監視するリーダーを指名する。当該リーダーの責務には、ワクチンを調製し接種する医療従事者が安全な注射の実施に関して適切な訓練を受けていることの確認が含まれる。

2. 人材の必要性

- 入口担当/教育担当、優先接種対象者のスクリーニング担当、受付担当、医学的スクリーニング担当、用紙/支払いの回収担当、診療所内の動線管理担当、予防接種補助者、予防接種実施者、警備担当および救急医療担当のそれぞれに従事するスタッフを確保する。
- 多言語スタッフを用いて地域の言語ニーズに対応する。
- スタッフメンバーが自分の責務を理解、実行し、接種希望者からの質問に正しく回答できるよう準備する。
 - 診療所スタッフが適切なワクチンの保管、取り扱いおよび接種に関する教育を受け、十分な知識を有するように徹底する。
 - ・ ワクチンの保管・取り扱いツールキット
 - ・ ワクチン接種の提言とガイドライン
- 需要の変動など様々な状況におけるニーズに柔軟に対応できるように、可能であればスタッフに対してクロストレーニングを行う。
- 事前予約をしない場合や大勢の予約外接種希望者が予想される場合、特に診療所の診察時間内では、緊急対応人員を配備しておく。
- ワクチン需要が急増する可能性がある場合は、地域外の市/郡の機関や保健所、地域の民間看護機関、地域の看護団体、地域の行政機関、地域の医師会、医療関連および薬学部学生、ボランティア団体、診療所として使用する可能性のある店舗/企業の従業員に対して緊急対応人員として要請することを検討する。
- 指定エリアでの休憩および軽食の時間を予定しておくことで、スタッフの健康を確保する。

3. 予防接種実施診療所の立地

- 高齢者や障害者がアクセスしやすい学校の体育館、教会、公会堂、劇場やその他の屋内の大型公共施設を見つける。
- 人口集中地区や公共交通機関との近接性、十分な駐車場、分離された入口と出口、適正な照明と暖房、機能的で利用しやすいトイレ、ならびにスクリーニング、受付、ワクチン保管、ワクチン接種およびスタッフの休憩などのすべての診療所機能のための十分な空間を確保する。
- 適度な広さがあり、診療所の外部と内部に分かりやすい表示が可能な集合場所が備わっている施設を選択する。
- ワクチンの保管に使用可能なユニットのための十分なスペースが現場にある施設を選択する。また、ワクチンを直接発送できる施設が望ましい。ワクチンを診療所に移送する必要がある場合、移送中に低温が維持され、到着時にも温度の確認がなされることを徹底する。

4. 診療所のレイアウトと仕様

- 以下のとおり、一方通行で接種希望者が流れるように設営する：外部の集合エリア 対象となっているかを確認するためのスクリーニングエリア(複数箇所) 診療所入口 施設内の待合エリア 受付/相談窓口/用紙記入エリア(複数箇所) 医学的スクリーニング/処置エリア(必要に応じて) メディケアおよびその他の支払エリア(複数箇所) 予防接種エリア(複数箇所) 入口から離れた場所にある出口。
 - 診療所はワクチン調製のための専用の場所を備えているべきである。ワクチンは、個別の予防接種場所で調製するべきではない(シリンジへの注入を含む)。
 - 追加のガイダンス情報は「薬剤調製に関する質問」に記載している。
- 外部の待合エリアと診療所内において、十分なロープ、スタンドおよび複数言語の表示(必要に応じて)を用いて、ブースからブースへと接種希望者が進むべき順路を示す。
- 相談窓口にはワクチンの情報を記載した用紙を十分量用意しておく。よくある質問に回答できるように、スタッフをトレーニングしておくべきである。
- 各予防接種のブースには、接種希望者とワクチン接種実施者の座席を用意し、1つまたは複数の予防接種のブースの四方にスクリーンを設営し、その中で厚着をした接種希望者であっても目立たずに予防接種時に腕を出せるようにする。さらに、各ステーションの中には、接種に必要な物品を十分に準備しておかなければならない。
- 予防接種後に急性の副反応を生じた被接種者または医学的問題のある被接種者の評価と処置を行うための個別の領域を仕切っておく。
- 十分数のコンピュータ/タブレットとインターネットアクセスを準備し、予防接種希望者の州または地域の予防接種情報システム内での予防接種記録を確認できるようにする。
- 現場に救急医療キットを配備し、アレルギー反応に対する処置や緊急の医学的問題への対応が可能な基本的な心肺蘇生法の認定を受けた、熟練の担当医師、救急救命士(EMT)、薬剤師、または看護師がいることを徹底する。
 - 診療所は、実施した予防接種情報を管轄の予防接種情報システム(IIS)またはワクチン登録簿に提出する必要がある。要件や仕様が異なる可能性があるため、管轄地域または州の予防接種プログラムに確認すること。
 - ・ IIS 州/担当地域/市の登録スタッフ – 主要&技術的連絡先

5. 診療所外部の群衆管理

- 事前予約を行なっている場合でも、スタッフは診察開始時刻の 1~2 時間前に到着して、接種希望者の受付、ワクチン接種の対象かどうか、適応、禁忌、および予防接種費用が保険によって支払われる場合には保険に関してのスクリーニング

を実施できるようにスケジュールを設定する。

- 特別な要望がある接種希望者(例えば、体の不自由な人、超高齢者、または虚弱者)が診療所に早く入れるよう、受け入れ態勢を整える。
- 到着した接種希望者を複数の列に案内し、多くの表示やアナウンスを行い、高リスク群に該当する接種希望者を明確にする。その診療所で使用できるワクチンの数を接種希望者に知らせる。
 - 接種希望者に対して、CDC やこれに類似する機関が作成した自己スクリーニング用紙を用いて予防接種の対象かどうかを自身で評価するよう指示する。また、予防接種を実施するスタッフも、ワクチン接種前に接種希望者と共にこの用紙を再度確認する。インフルエンザ予防接種のスクリーニング用紙の一例は、www.immunize.org で参照できる。
- すべての接種希望者に最新のワクチン情報誌(VIS)を配布する。
- 必要に応じて言語の翻訳サービスを提供する。
- 接種希望者に対して、スクリーニングまでの予想待ち時間を逐次知らせる。
- 列ごとに2名以上のスクリーニング担当者を配して、優先される接種希望者を迅速に特定および確保し、他の接種希望者には、その診療所の予防接種の優先順位を知らせることにより、混雑と待ち時間を減らすようにする。
- 優先グループの人のみが診療所に入れることを伝えるため、連続した番号が記載されたチケット、VIS または適切な言語で記載された書類を配布することを検討する。
- ワクチンの不足により予防接種を受けられない接種希望者に対して、予防接種を実施している代替の診療所の最新リストを配布する。

6. 診療所内部の群衆管理

- チケットに記載の番号順に接種希望者に予防接種を行う。
- 特別な要望がある接種希望者(例えば、体の不自由な人、超高齢者、または虚弱者)が優先的に予防接種を受けられるよう、受け入れ態勢を整える。専用の予防接種の列を設けることを検討する。
- 診療所の状況と予防接種の待ち時間を知らせることにより、接種希望者が自由にその場を離れて、予防接種のために戻ってこられるようにする。
- 待ち時間が長くなることが予想される場合は、テレビや軽食などの娯楽物資を提供する。
- 十分なスタッフを配備することにより、接種希望者が必要書類(同意文書や予防接種カードなど)を記入するのを支援する。
- 診療所内での接種希望者の流れを一定に保ち、予防接種ブース内で、ワクチン接種実施者の前に接種希望者がいないという状況を避けるようにする。流れを阻害する接種希望者がいる場合には順路を再検討する。

- 接種希望者の要望に応えるために十分な設備(待合エリア、トイレ、水など)を提供する。

7. 診療所の警備

- 全スタッフに、それぞれの職務に応じて色分けされた ID カードを身につけるよう要請する。
- 警備や群衆管理の補助として活動するスタッフの制服着用を検討する。
- 警備担当者を雇用して、待機している群衆の様子を観察させ、状況が悪化している場合には診療所の責任者に連絡させる。
- ワクチン、診療所スタッフおよび彼らの貴重品を保護する。
- 群衆の緊張感を和らげるうえで特に役立つ可能性があるため、診療所の患者をよく知っているボランティアを採用する。

8. 診療所の広告

- 多言語およびマルチメディアを活用して、診療所の役割、日時、時間、接種対象者を広く掲載する。
- 事前予約を行う場合、電話、窓口、またはその他のシステムを介した予約方法を知らせる。
- 予定されている診療所で、どれだけの量のワクチンが利用可能であるのかを把握しておく。また、他の接種会場の急な要請に応えるために、中央あるいは個々の診療所の協議により、どのようにしてワクチンを再分配するかを決めておく。

深刻なワクチン不足の時期には、予約が許容範囲を超え、そのために体制が維持できなくなる可能性や接種希望者の要望に応えられない可能性があることを認識し、必要に応じて接種希望者を別の施設に案内する。

大規模なインフルエンザ予防接種実施診療所では、以下を準備する：1)診療所外部のスクリーニングエリア。ここにスクリーニング担当者を配備し、診療所に入ることができる高リスク患者または入るべきでない高リスク以外の患者を判別する。2) 診療所入口に設置する接種希望者の教育およびコミュニケーションのための待合エリア。ここでスタッフが接種希望者を受け入れ、案内する。3)受付および用紙記入のためのエリア。ここは、用紙記入のためのテーブルと椅子が設置された複数のブースからなる。ここには、質問に答えるための医療スタッフや他のスタッフを配置する。4)次のブースでは、支払、メディケアまたは保険処理を行う5)スタッフが接種希望者を予防接種の列に案内する。6)スタッフが接種希望者を予防接種のテーブルに案内する。7) ワクチン接種実施者とアシスタントを各ブースに配置する。8)ワクチンの調製および保管のための専用エリア。9)スタッフが予防接種を終えた人を出口に案内する。

ワクチンの保管、取り扱いおよび接種

1. ワクチンの保管および取り扱い

- 診療所スタッフがワクチンの保管、取り扱いおよび接種に関して教育を受け、その技能を示すことができるよう徹底する。
- 保管期間中および診療日の中で、ワクチンを適切な温度に維持するための計画を確認する。
- 可能な限り、ワクチンは直接診療所に出荷されることが望ましい。

ワクチンを診療所に移送する必要がある場合、移送中に低温が維持され、到着時にこれが確認されるよう徹底する。

- ワクチンの保管および取り扱いに関するガイドライン (<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/storage/toolkit/default.htm>)に従う。これにはワクチンの移送、温度監視、およびトラブルシューティングが含まれるが、これに限定されるものではない。
- 小児のためのワクチンプログラム(VFC)および大規模診療所向けの特定の保管および取り扱いの要件に関する詳細情報は、当該地域の州/市/管轄 VFC プログラムに連絡する。

2. ワクチンの接種(提言およびガイドライン参照)

スタッフの教育

ワクチンの不適切な接種は、有害事象の発生やワクチンの効果減弱に至る可能性がある。ワクチンを接種する担当者は全員、ワクチン接種の方針と手順に関する総合的かつ能力に基づいたトレーニングを、ワクチン接種の実施前に受けておくべきである。技能チェックリストを用いて、ワクチン接種に関するスタッフの知識と技能を検証する。

- 禁忌および使用上の注意に関する患者のスクリーニング
 - ワクチンの接種前にスクリーニングを実施するべきである。
 - スタッフは、当該診療所で実施されるワクチン接種に対し、可能性のあるすべての禁忌や使用上の注意を十分に把握しておく必要がある。
- ワクチンの調製
 - 汚染された可能性のある物品が置いてある場所や患者の治療エリアと隣接していない清潔な専用医療エリアにおいて、無菌法を用いてワクチンを調製する。
 - 穿刺前にワクチンのバイアルのゴム栓をアルコールで消毒する。
 - 1回分のワクチンを吸引するたびに新しい針とシリンジを使用する。
 - ワクチンは接種直前に調製する。各接種実施者が、自身が接種するワクチンを調製するべきである。
 - CDC は、プレフィールドシリンジの使用を推奨していないが、大規模な予防接

- 種のイベントでは、製造元で充填されたシリンジの使用を検討する。なぜなら、これらのシリンジは、保管と接種の双方を考慮して設計されているためである。
- 診療所では、1人の予防接種実施者が一度に複数のマルチドーズバイアルまたは10ドーズを超えた吸引するべきではない。すぐに接種されない場合、シリンジには適切なラベル表示を行うべきである。
 - 1種類以上のワクチンが接種される場合、ワクチンの種類ごとに分けて接種ブースを設営し、医療過誤の発生を防止する。
 - 患者の流れを監視することにより、不必要な用量のワクチン調整を避けるようにする。
 - 診療の終了後、シリンジに吸引したワクチンが残っている場合、これを廃棄する。
 - ワクチンの調製に関する追加的なガイダンスについては、「ワクチンで予防可能な疾患の疫学と予防、およびワクチンの保管・取り扱いツールキット」を参照する。
- ワクチンの接種
 - 十分な医療物品を利用できるようにしておく。これには、手指消毒用品(アルコール含有擦式手指消毒剤など)、個別包装された無菌アルコールワイプ、シリンジ、施設の患者層に見合った様々な長さの注射針、絆創膏、および密封可能かつ耐穿刺性で、側面と底面に水漏れ防止加工が施されており、ラベル表示または色分けがなされたバイオハザード・コンテナが含まれるが、これらに限定されない。
 - 手指消毒はワクチンの調製前、患者と患者の診療の合間のほか、手が汚れたときに毎回実施するべきである。
 - 職業安全衛生局(OSHA)の規制では、ワクチン接種実施者が感染の可能性のある体液に接触する可能性が高い場合、または手に開放創がある場合を除いて、ワクチン接種中の手袋の着用は義務付けていない。手袋を着用する場合、患者ごとに交換し、手指消毒を行うべきである。
 - ワクチンの被接種者は、ワクチン接種中は座っているべきである。
 - 患者ごとに適切なゲージの針を使用するべきである。
 - 患者ごとに新しい針と新しいシリンジを使用するべきである。針とシリンジは複数の患者に対して使用してはならない。
 - 針とシリンジは接種後ただちにシャープコンテナに廃棄する(針をリキャップしないこと)。
 - 追加的なワクチン接種ガイドラインに従うべきである。「ワクチンで予防可能な疾患の疫学と予防」を参照すること。
 - 予防接種後の観察
 - 予防接種後の失神は若年者で最も頻繁に報告されている。

- ・医師は、予防接種の実施後、被接種者を 15 分間観察することを検討するべきである。分離された待合エリアを設置することで、流れを妨げずに実施できる。
- 予防接種中および接種後の小児を落ち着かせる方法
 - 患者の年齢や発達段階を考慮したうえで、患者自身がワクチン接種に対する心備えができていくようにしておく。
 - 患者の姿勢を決めて固定する際は、患者の快適さ、安全性、年齢、活動レベル、接種部位を考慮する。
 - 予防接種による疼痛は、ある程度は避けられないものであるが、小児や成人がワクチン接種を必要とする場合に、両親および医療提供者が支援できることもある。注射のプロセスに伴う疼痛を緩和するため、エビデンスに基づく戦略を活用する。「ワクチンで予防できる疾患の疫学と予防」を参照のこと。

3. 接種されたワクチンの記録作成と予防接種情報システムの利用

- 接種されたすべてのワクチンは、以下を含めて完全に記録に残すべきである。
 - 接種日
 - ワクチン製造者
 - ワクチンのロット番号
 - ワクチン接種実施者の氏名と役職、および永久的に記録を保存する際の施設住所
 - ワクチン情報ステートメント(VIS)に印刷された VIS の日付、および患者または親/保護者に VIS が提供された日付
 - ワクチンの種類
 - 有効期限
- 患者個人の記録として、患者に接種されたワクチンの記録書類を提供する。さらに、可能であれば診療所のリーダーは、当該診療所において実施された予防接種が患者のカルテに記録されるようにすべきである。診療所のリーダーは、実施された予防接種の記録文書が管轄地域の予防接種情報システム(IIS)またはワクチン登録簿に提出されるよう調整するべきである。IIS は、個人情報が含まれる地域住民ベースのコンピュータデータベースであり、IIS に参加している提供者が地域在住者に対して実施したすべての予防接種について記録されている。要求事項や仕様が異なる可能性があるため、詳細情報については、自身の管轄地域または州の予防接種プログラムに問い合わせること(IIS 州/地域/市の登録スタッフ - 主要および技術的な連絡先)。診療所のリーダーが IIS に情報を提出しない場合、予防接種の情報を一次医療提供者に送付するための計画を策定するべきである。
- 関連文献：ワクチンの接種、保管および取り扱いのためのリソースガイド

参照

これらの予防接種実施診療所の計画策定に関する検討事項は、発表物、未発表物、および私信を含む多くの情報源からの概念および実践をまとめたものである。

発表物の情報源：

- Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)
- Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2013-2014
- HHS Pandemic Influenza Plan
- Vaccination Ventures: Explanation and Outcomes of Mass Smallpox Vaccination exercises. San Francisco Department of Public Health

未発表の草稿文献の情報源

- Outbreak Control and Vaccination Campaign Management; Meningitis and Special Pathogens Branch, NCIS, CDC
- Community-Based Mass Prophylaxis: A Planning Guide for Public Health Preparedness October 2004. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
- General Guidelines for Pandemic Influenza Vaccination 診療所 s; Health Services Research and Evaluation Branch, NIP, CDC
- Pandemic Influenza: 診療所 Preparation Checklists; Health Services Research and Evaluation Branch, NIP, CDC
- State and county health pandemic influenza preparedness plans; selected states
- State, county and city after action reports on exercises of mass prophylaxis and immunization plans; selected states

私信

- National Influenza Vaccine Summit; Community Vaccinators Working Group members
Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention

新型インフルエンザ発生時リスクアセスメントに必要な情報収集のメカニズム開発に関する研究

研究分担者 国立感染症研究所感染症疫学センター 松井珠乃
研究協力者 国立感染症研究所感染症疫学センター 高橋琢理
研究協力者 国立感染症研究所感染症疫学センター 砂川富正
研究協力者 国立感染症研究所感染症疫学センター 大石和徳

研究要旨 新型インフルエンザ発生時に適切なリスクアセスメント（以下、RA）を行うためには季節性インフルエンザの流行時において、RAに必要な情報収集のメカニズムを整理しておく必要がある。このため、基幹定点医療機関における医療負荷の把握方法の検討として、各医療機関の複数年におけるインフルエンザによる外来患者数データを元に、ベースライン設定の検討を行った。また、設定したベースラインを当てはめることで外来患者数の推移について検討し、その結果、ベースラインの設定が可能であることを確認した。基幹定点医療機関の医療負荷把握の実現可能な方法論が整理された。

A．研究目的

新型インフルエンザの発生時、各自治体において特措法に基づく対策のレベルを決定する折には、重症度、伝播力、医療への負荷をタイムリーかつ継続的に評価する必要がある。感染症発生動向調査は新型インフルエンザ発生時にもリスクアセスメント（以下、RA）の基盤となる情報を与えるが、それを補完するための情報が必要であることも2009年のパンデミックの経験からは明らかである。特に、感染症発生動向調査は、当該患者数のトレンドを把握するにはよいツールであるが、たとえば外来患者総数などいわゆる分母情報が得られておらず、当該疾患の患者数の情報の解釈が限定的となるのが制限である。これまで、新型インフルエンザ発生時に適切なRAを行うために、季節性インフルエンザの流行時において、RAに必要な情報収集のメカニズムを整理してきた。それらの情報を元に、具体的なRAの指標となるベースラインを設定する手法を明確にしておくことが重要である。このような取り組みを通して、季節性インフルエンザのベースライン情報を蓄積することができ、新型インフルエンザの発生に備える。

B．研究方法

基幹定点医療機関のうちの一部の協力が得られる医療機関において、医療への負荷に焦点をしばって、現在のインフルエンザ入院サーベイランス情報に付加して収集すべき情報項目の洗い出しと、この情報収集における課題を明確にするため、協力医療施設担当から週一回、日毎の外来・入院の患者数を取りまとめ、研究協力者に付することとした。2013/14シーズンから2015/16シーズンのデータのうち、2013/14シーズンと2015/16シーズンにおける、当該医療機関における週あたりのインフルエンザ患者数を元に、WHOの提唱するインフルエンザ負荷の閾値設定法（W

H0. WHO Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza (2013). 以下、PISA法）によって閾値の導入を試みた。その後、2014/15シーズンの週あたり外来患者数について、求められた閾値に対する評価を試みた。

（倫理面への配慮）

基幹定点医療機関における医療負荷に関する情報収集の研究については、国立感染症研究所倫理委員会による研究計画の承認を受け、申請内容に従って実施した。

C．研究結果

PISA法に従い、医療機関におけるデータ提供を受けた2013/14シーズンおよび2015/16シーズンの週ごとのインフルエンザ外来患者数について、ピークを揃え平均化し、平均ピーク曲線を得た。A病院では、このピーク週は第6週であり、ピークの平均値は36.5であった。また、平均ピークの上側95%信頼値を求めたところ、93.7であった。これらから、Alert Thresholdを94、High Thresholdを36.5に設定した。2014/15シーズンの同医療機関の週ごとのインフルエンザ外来患者数データをこれらの閾値に当てはめ、評価した。2014/15シーズンの最大値は88であり、得られたAlert Thresholdよりは低く、High Thresholdよりは高く、Highの評価となった。

一方、B病院においては、ピーク週は第6週であり、ピークの平均値は133.5であった。また、上側95%信頼値は283.1であった。2015/16シーズンのみ、通年でインフルエンザ外来患者数の提供を受けた。これにより、シーズン全体を通しての平均・中央値が算出可能であった。シーズン中の週ごとのインフルエンザ外来患者平均値は19.8、中央値は5であった。これらの結果から、Alert Thresholdを283、High Thresholdを134、Moderate Thresholdを20、Seasonal Thresholdを5に設

定した。2014/15シーズンの同医療機関の週ごとのインフルエンザ外来患者数データをこれらの閾値に当てはめ、評価した。2014/15シーズンの最大値は254であり、得られたAlert Thresholdよりは低く、High Thresholdよりは高かったため、Highの評価が得られた。

D. 考察

2医療機関を例として、2013/14シーズンから2015/16シーズンのデータのうち、2013/14シーズンと2015/16シーズンにおける、当該医療機関における週あたりのインフルエンザ患者数を元に、PISA法に従って閾値を設定した。データの提供は医療機関ごとに異なっており、A病院は流行期間のみの提供であったのに対し、B病院からは1年のみ通年データの提供を受けた。

PISA法の基本手順としては、シーズンのピークを揃え、その平均値を求めることでAlertとHigh thresholdを求めることが可能である。このため、A病院のような、流行期間に限られたデータからもAlert thresholdとHigh thresholdの2つの重要な閾値を求めることができた。一方、医療機関Bのように、通年でのデータ取得を行った場合には、流行開始・終了の指標となるSeasonal thresholdも設定可能となることが示された。これより、各医療機関が必要とする閾値と、医療機関におけるデータ取得コスト・運用可能性等を総合的に判断しながらデータ収集期間を定め、閾値の活用につなげることが可能であることが示唆された。

PISA法の長所として、このように限られたデータからも、容易に閾値を設定可能なことがある。医療負荷の評価及び、リソースの最適な配分については、線形計画法などを発展させた方法などが提案されている。しかし、その計算方法は高度な数学的知識を求められるため、PISA法のように簡便ではない。そのため、各医療機関がそれぞれに必要な閾値を求め、現場で活用する場面を想定するとその導入には解決すべき課題が多いと考えられる。

なお、本稿で示した例は、3シーズンのデータのうち、2シーズン分を用いて閾値を設定し、1シーズン分を評価するものであった。このため、閾値の精度はあまり高いとは言えない。PISA法では、閾値の設定に5シーズン程度のデータを用いることを推奨している。特に、少ないデータでは上側95%信頼値が過大に示される。より精度の高い評価を行うためには、各医療機関での継続的なデータの集積が重要であると考えられる。

データの収集に関しては、これまでの研究において、日毎の外来・入院の患者数とそのうちのインフルエンザ患者数、日毎のインフルエンザおよびその他の疾患における人工呼吸器利用およびICUの入室状況、1週間あたりの看護師・医師等におけるインフルエンザ患者数については、医療機関それぞれのデータ収集のコストなどを考慮した上で実施可

能であることが示された。各医療機関の報告数に着目すると、シーズン中のインフルエンザによる入院患者数は大きな変化があまり見られない。このため、変動については週あたりの外来インフルエンザ患者数に着目し、どの閾値の範囲に該当するかを監視するとともに、重症化による入院患者が極端に増加していないか、また、看護師・医師等のスタッフに流行が見られないことを確認することで、医療における負荷が少ないコストで定量化できることが示唆された。

E. 結論

基幹定点医療機関における医療負荷の把握方法の検討として、各医療機関の複数年におけるインフルエンザによる外来患者数データを元に、ベースライン設定の検討を行った。解析手法についても検討を加えることにより医療機関ごとのベースライン策定に繋げることが求められていたため、比較的容易にベースライン設定を行うことが可能なWHOで提唱されているPISA法を適用し、ベースライン設定を行った。こうして設定したベースラインを当てはめることで、外来患者数の推移について検討し、その結果、ベースラインから医療機関ごとの評価が可能であることを確認した。

なお、本研究は以下の協力者ら（50音順）の協力のもとに実施された（所属は当時）。感謝致します。

系数 公	沖縄県福祉保健部健康増進課
小田智三	公立昭和病院
後藤 尚	長崎県上五島保健所
小森一広	上五島病院
貞池哲志	熊本県健康福祉部
杉下由行	東京都健康安全研究センター
関なおみ	東京都健康安全研究センター
高木一孝	国立病院機構熊本医療センター
劔 陽子	熊本県健康福祉部
寺田千草	東京都健康安全研究センター
豊川貴生	沖縄県立南部医療センター
服部希世子	熊本県健康福祉部
藤田利枝	長崎県上五島保健所

F. 研究発表

1. 論文発表（26年度発表のもの）
なし
2. 学会発表（26年度の発表のもの）
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

報告数/週

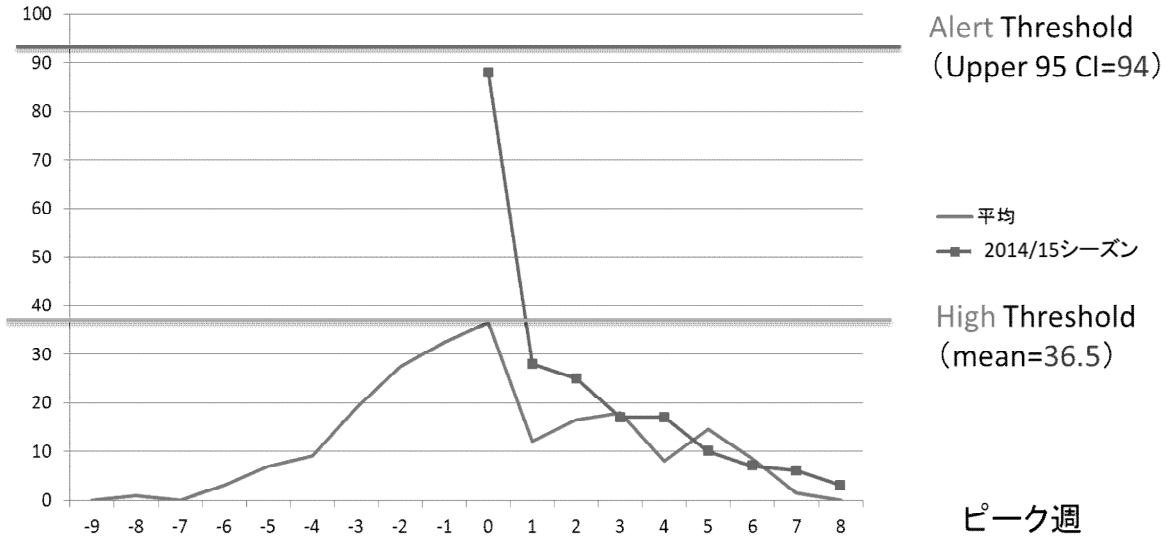


図1 A病院 2013/14および2015/16シーズンによる週あたりインフルエンザ外来患者数の閾値設定, 2014/15シーズンへの閾値適用

報告数/週

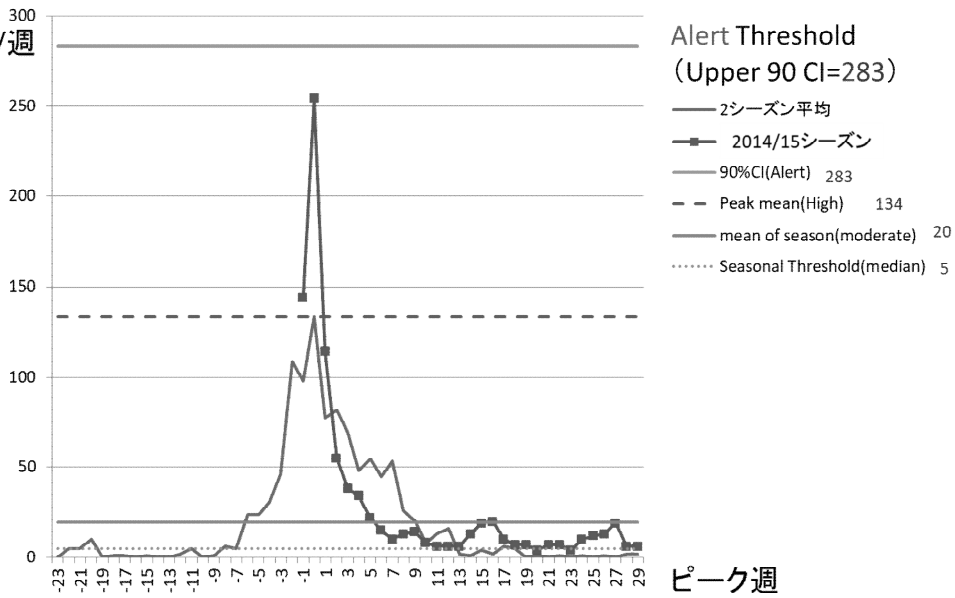


図2 B病院 2013/14および2015/16シーズンによる週あたりインフルエンザ外来患者数の閾値設定, 2014/15シーズンへの閾値適用

国立病院機構が保有する基盤を利用した新型インフルエンザのリスクアセスメントへの利用可能性に関する研究

堀口 裕正 国立病院機構本部総合研究センター 診療情報分析部 副部長

研究要旨

本研究班において、現在国立病院機構が保有している情報基盤を利用して新型インフルエンザのリスクアセスメントが現状どこまで可能かについて調査を行なうことを目的としている。この研究においては、国立病院機構が保有する MIA データベースを利用して、レトロスペクティブにインディケータを作成・検討する研究に対してデータ提供を行った。また、同等のインディケータをプロスペクティブに算出・公表するための現状可能性と、課題について、国立病院機構が平成 27 年度に構築した NCDA データベースでの実現可能性について整理をした。

A.目的

本研究班において、以下のことを明らかにすることを目的としている。

WHO はパンデミックインフルエンザ出現時のリスクアセスメント (severity assessment) のために、3つのコンポーネント(Transmissibility ; 感染性、Seriousness of clinical illness ; 臨床症状の重症度、Impact on the health care sector ; ヘルスセクターへのインパクト) を提唱している。国立病院機構本部において集約されている 143 病院のレセプト情報から、これらのリスクアセスメントに供することのできるデータおよびそれから算出される Indicators について、過去のシーズンにおける季節性インフルエンザおよび 2009 年のパンデミックの際の状況を検討し、次期パンデミックインフルエンザ発生

時のリスクアセスメントとしての有用性を検討する。また、同等の指標がプロスペクティブに調査可能かについての検討を行うことを目的とした。

B.方法

1 . レトロスペクティブスタディへの情報提供

本研究は、昨年度までに引き続き国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部にて収集されている、診療情報に関わる二次データ (レセプトデータ、DPC データ) から、2008/09~2015/16 シーズンにおけるデータを抽出した。

- 1) 対象とする病院とその属性について
全病院について全病床数、全外来患者数

を母数とした検討および各病院別の全病床数と

全外来患者数を母数とした検討

全病院について、急性病床数、一般外来患者数（特殊外来・フォローアップ外来を除く）を母数とした検討および各病院別の急性病床数と一般外来患者数（特殊外来を除く）を母数とした検討

全病院をそれぞれ、慢性病床（精神科を含む）がほとんどである病院、慢性病症と急性病床を併せ持つ病院（慢性がメイン）、慢性病床と急性病床を併せ持つ病院（急性がメイン）、ほとんどが急性疾患である病院の4つの類型に分類し、それぞれの類型で検討（これは の解析結果から類型化することも検討に含め、また病院機構本部においてすでになんらかの病院の類型化が存在する場合にはそれに準ずることも考えられる）

上述の検討を都道府県別、医療圏別で集計を行う。

上述の検討を、診療科別で集計を行う。但し、病院によって標榜科が異なる可能性が高いため、外来では、小児科、内科、呼吸器科、入院では、小児科、内科、呼吸器科、ICU（集中治療科）が考えられる。

上述の検討を、年齢群別で行う。一般的には小児科は14歳以下で、内科はそれ以上であるので、上述の診療科別である程度の評価はできるものと思われるが、年齢によって重症化のリスクが異なるので、年齢群別に検討できると有用である。細かく分ければそのリスクが鮮明となるが、群に含まれるサンプル数が減少すると解析の手間がかかるのが問題となる。本研究では0-14、15-65、65歳以上の3分類で行った。

2) 検討する Indicators について

外来における病院への負荷の指標（流行状況の指標としても使えるかどうかを検討する）

インフルエンザを疑われた受診者数：インフルエンザ迅速診断キット使用数（あるいはインフルエンザ診断名）/ 外来患者数（あるいは一般外来者数、時間外・救急受診者数）

インフルエンザ確定患者受診数：抗インフルエンザ薬処方数 / 外来受診数（あるいは一般外来患者数、時間外・救急受診者数）

地域での流行状況の指標：抗インフルエンザ薬処方数（あるいは迅速診断キット陽性数） / インフルエンザ迅速診断キット使用数

入院における病院への負荷の指標（インフルエンザの重症度の指標として使えるかどうかを検討する。単位はのべ人数、すなわち Person・bed とする。）

インフルエンザ病棟占有率：インフルエンザ入院数 / 全急性入院患者（あるいは全病床）

インフルエンザによる入院数 / 外来患者数（あるいは一般外来者数、時間外・救急受診者数）

インフル胸部入院 CT / 全胸部入院 CT（同一人物の複数撮影は医療負荷の指標としては複数

カウント：分子・分母とも：月あたり）

インフルエンザの重症化の指標
酸素療法例 / 全インフルエンザ入院数（あるいは全急性入院患者、全入院患者）

非侵襲的陽圧換気（NPPV）施行件数 / 全インフルエンザ入院数

人工呼吸器療法施行件数 / 全インフルエン

ザ入院数（あるいは全急性入院患者、全入院患者）

ECMO 実施数/全インフルエンザ 胸部 CT/MRI 施行件数 / 全インフルエンザ入院数

頭部 CT・MRI 施行件数/全インフルエンザ入院数（あるいは全急性入院患者、全入院患者）

死亡数 / 全インフルエンザ入院数（あるいは全急性入院患者、全入院患者）

リスクグループの評価

インフルエンザ入院例、酸素使用例、人工呼吸器例、死亡例における年齢分布

インフルエンザ入院例、酸素使用例、人工呼吸器例、死亡例における基礎疾患比率(特定疾患指導管理料算定)

2, プロスペクティブに調査することの可能性についての調査

昨年度までの研究において、MIA データをリアルタイムに出力するワークフローについて調査を行った。3年計画の初年度に作成した計画においては、MIA データベースのリアルタイムデータ抽出（あるいは準リアルタイム抽出）が行えるようなワークフローを構築し、その実験を行うことを計画していた。しかしながら、国立病院機構において SS-MIX プロジェクトが進行した結果、リアルタイムに情報収集が行えるデータベース（NCDA）が運用開始となったため、そちらを利用した場合の今後のデータ収集フローについての調査に切り替えて実施することとした。

C.結果

1. 本研究において、共同研究者に計画書に基づくデータの提供を行った。その分析結果については、別の分担研究報告にて報告を行う。

2. 国立病院機構が平成 27 年度に構築した NCDA データベースは、現在 41 病院が参加、約 50000 床、年間実患者数約 90 万人のデータベースであり、診療日翌日には本部のデータベースに検査値や投薬の情報を含む診療データが届くことになっている。また、運用開始直後で不安定な状況ではあるが、今後、MIA のデータベースで今まで実践してきた分析調査を代替できるポテンシャルを持っている。

データベースについて

【国立病院機構 診療情報集積基盤】

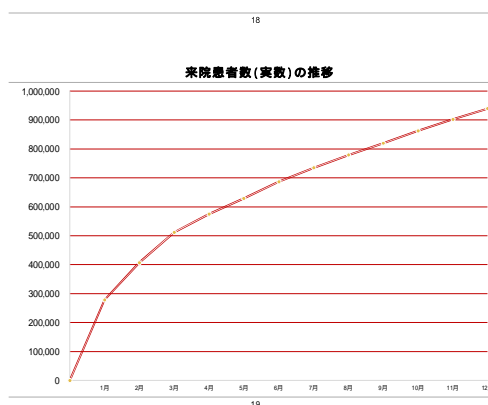
(コクリツビョウインキョウシンリョウジョウホクシュウセキキバン)

英文表記 NHO Clinical Data Archives

省略形の記載法 「NCDA」

省略形の呼称 「クリニカルアーカイブス」

41病院で来院患者ベース 94万人/年 17,800床のデータベース



現在、プロトコルの整理や、データクリーニングの精度向上といった、データ利用の前段階の作業を随時進めているところである。特に、データの表記揺れの解消や検査結果の分離という課題についてはインフル

エンザの研究に限らず、どのような研究に対する利用について不可欠な前作業であり、これについて取り組んできたところである。来年度以降研究としての利用を行っていきたいと考えている。
NCDA データベースの概要については参考資料を参照していただきたい。

D. 考察・結論

本年度、平成 27 年度分までのデータについてはレトロスペクティブの分析を行うためのデータセット提供が出来た。また、現状においては MIA を利用したプロスペクティブに調査を行おうとすると最大 70 日のタイムラグが生じることが分かっていた。

しかしながら、SS-MIX プロジェクトのデータも活用して、よりリアルタイムな調査・モニタリングが行えることが可能となりその検討を行った。来年度以降実際の収集・分析システムの構築に向けた研究を続けていきたいと考えている。

参考資料

NCDA データベースの説明資料
(平成 28 年医療情報学会発表資料抜粋)

国立病院機構における 電子カルテデータ標準化について

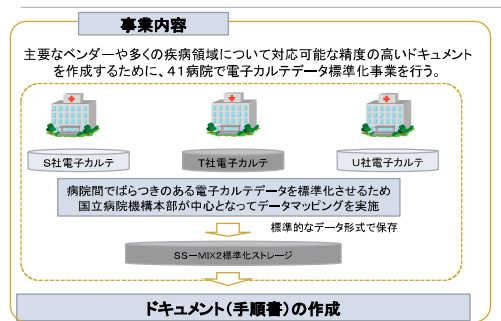
国立病院機構本部
IT推進部 医療情報データベース企画室長
堀口 裕正

※第36回医療情報学連合大会 COI開示
開示すべきCOIはありません。

補助金事業の事業背景

- 平成26年6月24日に閣議決定された「世界最先端IT国家創造宣言」では、地域を越えた国民への医療サービスの提供等を可能とする医療情報利活用基盤の構築を目指し、医療情報連携ネットワークについては、電子カルテを含めたデータやシステム仕様の標準化等を行い、平成30年度までに全国への普及・展開を図ることとされている。
- しかしながら、電子カルテについては、ベンダー毎で開発が行われ、各病院が使いやすいようにカスタマイズされるなど、電子カルテデータの形式が標準化されないまま普及したことから、電子カルテ上で使用されている病名や医薬品等のコードがベンダーや病院で異なり、標準化の課題となっている。
- 今回の『電子カルテデータ標準化等のためのIT基盤構築事業(13.0億円)』は、このような問題を解消するため、各病院の電子カルテデータを厚生労働省の定める標準コードに紐付けするデータマッピングを行い、SS-MIX2規格(標準化ストレージ機能)を用いて電子カルテデータの標準化を実施し、その工程を示したドキュメント(手順書)を作成・公開することを目的としている。

補助金事業の概要(課題・目的等)



事業の成果(標準化の普及促進関係)

- 最新のSS-MIX2Ver1.2cに完全準拠しているモジュールが41病院に導入
 - SS-MIX2 Ver1.2cモジュールの導入
 - SS-MIX2に完全準拠しているモジュール
- HOTコード・JLAC10・ICD10など標準コードを全面的に導入・活用
- 従前のモジュールで課題となっていたベンダー毎の表記ゆれ等の問題が解決され、データ形式の標準化が可能となります
- 本モジュールは6ベンダーから他の医療機関にも(有償にて)提供可能です。
- 他の医療機関が厚生労働省標準規格に準拠(SS-MIX2・標準コード等)したシステムを導入するに当たり、当該事業で作成したドキュメント(手順書)を活用することにより、専門的な知識を要することなく、簡便に導入することが可能となります。

事業の成果(標準コード及び標準化団体)

- 標準規格が持つ課題を標準化団体とともに解決
 - HOTコード・・・一般名処方用や持参薬用のコードの整備をMEDISIに依頼
 - JLAC10コード・・・体温等の検査コードの採番依頼
 - SS-MIX・・・各種規約の矛盾や、解釈について整理をJAMIIに依頼

検査結果の表記揺れについて

病院の部門システム等から発生する検査結果表記に関しては以下のような揺れがあります。今回、病院のモジュールでその揺れを標準的な表記に統一しました。

1.検出限界超の値 [> 100(半角の),スペース,100]

100<	100 <	100<	100 <	>100	> 100	>100	> 100
------	-------	------	-------	------	-------	------	-------

2.検出限界以上の値 [>= 200(半角の),半角の,スペース,200]

200 ≤	200 ≤	200<=	200 <=	200<	200 <	200<=	200 <=
200=<	200 =<	200以上	200 以上	≥200	≥ 200	>=200	>= 200
⇒200	⇒ 200	>=200	>= 200	⇒>200	⇒> 200	200~	200 ↑

3.定性値 (-) [-(スペース2つ,半角の-)]

-	(-)	フケンシユツ	インセイ	陰性	検出せず	検出せず
-	(-)	フケンシユツ	ミケンシユツ	ミケンシユツ	ケンシユツセズ	ケンシユツセズ

4. 半定量値 [1+(スペース,1,スペース,半角の+)]

1+	(2+)	(4+)	5+	(++)	+++	((+++))	++++
----	------	------	----	------	-----	---------	------

13

検査結果の変換について

各JLAC10においてどのような検査値をどのような単位で記載すべきか、どのように表記すべきかについて、マスターを提供公表しました。

検査項目(参考)	JLAC10	単位
尿量	1A00500000192001	mL
末梢血液一般検査 - 赤血球数	2A990000001930951	.10*4/μL
末梢血液一般検査 - 白血球数	2A990000001930952	/μL

検査	分離前 JLAC10	検査値のハターン	検査結果の例	分離後 JLAC10-1	分離後 JLAC10-2	検査結果 1	検査結果 2
麻疹ウイルス抗体IgG	5F431143102302304	数値(記号)(文字列)	2.0(-)未満	5F431143102302304	5F431143102302311	数値[+文字列]	記号
鼻汁好酸球	2A300000006360411	(記号)数値	(2+)60%	2A300000006360411	2A300000006360402	記号	数値

14

検証環境におけるテスト

- 今回の事業を実施するため、本部に6ベンダーの電子カルテシステムをレンタルして各種検証を行った。
- すべての電子カルテに同じ処方オーダーを登録すると、そのデータがどう扱われて、SS-MIXデータに変換されるのかについて、電子カルテの画面入力からスタートするテストを行って、各社の違いを確認した上で開発調整を行っている。
- これにより、NHO41病院に限らず、汎用的に使えるモジュールになるように開発を行った。

16

データベースについて

【国立病院機構 診療情報集積基盤】

(コクリツビョウインキコウ シンリョウジョウホウシュウセキキバン)

英文表記 NHO Clinical Data Archives

省略形の記載法 「NCDA」

省略形の呼称 「クリニカルアーカイブス」

41病院で来院患者ベース 94万人/年 17,800床のデータベース

18

NCDAシステムフロー

各病院は標準化(拡張)ストレージ/標準化(拡張)トランザクションストレージ/インデックスDBの5つを作成

通常時、前日のTRストレージを本部システムが取りに行き、エラーチェックして本部DBに取り込む

不定期に本部のDB内のデータと病院の標準化(拡張)ストレージに齟齬が無いかのバリデーションを行う(患者単位で実行可)

TRストレージでのデータ転送により大量の小さいファイルを転送せずに済み、通信コストが大幅に減る

1日~2日遅れでの取り込みとなり、リアルタイム性は望めない

SS-MIX2 標準化ストレージの構造

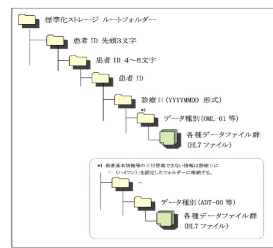


図 2.2-1 構造ルール

(出典)SS-MIX2 標準化ストレージ構成の説明と構築ガイドライン

21

トランザクションストレージ

3.3 3.3.1

トランザクションストレージとは

「標準化ストレージ」は患者(患者ID)を特定してから、当該患者の診療情報を検索することに特化した物理構造を採用している。しかし、

- 1 何らかの理由で標準化ストレージ再作成しなければならない場合
- 2 災害発生時への対策や地域医療連携の基盤として、外部接続回線を用いてデータセンター等の当該医療施設外に標準化ストレージの複製を作成する場合
- 3 標準化ストレージ以外のシステムにおいて、本ガイドラインで定めた病院情報システムからの伝送データが再利用できると考えられる場合

上記のようなケースでは、診療情報がトランザクションとして標準化ストレージに記録された日時(以下「トランザクション発生日時」という)に着目して診療情報を参照することが必要であると考えられる。したがって、ここでは、病院情報システムから送出される標準化された診療情報そのものをデータソースとして再利用することによる便宜を考慮して、トランザクション発生日時により診療情報を参照することに特化したストレージとして、トランザクションストレージを規定する。

(出典)SS-MIX2 標準化ストレージ構成の説明と構築ガイドライン

22

トランザクションストレージ



図 3.3-1 構造ルール

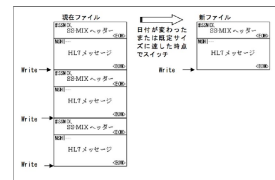


図 3.3-2 トランザクションデータファイルの切り替え

(出典)SS-MIX2 標準化ストレージ構成の説明と構築ガイドライン

23

NCDAにおけるエラーチェック

データ転送後、DB取り込み前に行うエラーチェックは大きく以下の2つ
構文エラー

- SS-MIX2の仕様を満たしているかチェック
 - 型は正しいか、必須項目抜けは無い、行の順番は合っているか、項目毎のLengthは守られているか etc
 - NHOの要求した仕様を満たしているかのチェック
 - 標準コードは入っているか
 - SN型にあった記載がされているか
- 毎日チェックした上でエラーを画面に報告、対処を行う
NHOのエラーについては、無視してDBに取り込むことが可能

参考) PostgreSQLにおける範囲関数

関数	戻り値	説明	例	結果
lower(rangelimit)	範囲の最小値		lower(rangelimit(1, 2))	1
upper(rangelimit)	範囲の最大値		upper(rangelimit(1, 2))	2
center(rangelimit)	範囲の中央値		center(rangelimit(1, 2))	1.5
is_within(rangelimit, value)	範囲の範囲内か?		is_within(rangelimit(1, 2), 1.5)	true
is_outside(rangelimit, value)	範囲の範囲外か?		is_outside(rangelimit(1, 2), 1.5)	false
is_contained(rangelimit, value)	範囲の範囲内か?		is_contained(rangelimit(1, 2), 1.5)	true
is_not_contained(rangelimit, value)	範囲の範囲外か?		is_not_contained(rangelimit(1, 2), 1.5)	false
is_adjacent(rangelimit, value)	範囲の範囲内か?		is_adjacent(rangelimit(1, 2), 1.5)	true
is_not_adjacent(rangelimit, value)	範囲の範囲外か?		is_not_adjacent(rangelimit(1, 2), 1.5)	false
is_disjoint(rangelimit, value)	範囲の範囲内か?		is_disjoint(rangelimit(1, 2), 1.5)	false
is_not_disjoint(rangelimit, value)	範囲の範囲外か?		is_not_disjoint(rangelimit(1, 2), 1.5)	true
is_overlapping(rangelimit, value)	範囲の範囲内か?		is_overlapping(rangelimit(1, 2), 1.5)	true
is_not_overlapping(rangelimit, value)	範囲の範囲外か?		is_not_overlapping(rangelimit(1, 2), 1.5)	false
is_contained_by(rangelimit, value)	範囲の範囲内か?		is_contained_by(rangelimit(1, 2), 1.5)	true
is_not_contained_by(rangelimit, value)	範囲の範囲外か?		is_not_contained_by(rangelimit(1, 2), 1.5)	false
is_adjacent_by(rangelimit, value)	範囲の範囲内か?		is_adjacent_by(rangelimit(1, 2), 1.5)	true
is_not_adjacent_by(rangelimit, value)	範囲の範囲外か?		is_not_adjacent_by(rangelimit(1, 2), 1.5)	false
is_disjoint_by(rangelimit, value)	範囲の範囲内か?		is_disjoint_by(rangelimit(1, 2), 1.5)	false
is_not_disjoint_by(rangelimit, value)	範囲の範囲外か?		is_not_disjoint_by(rangelimit(1, 2), 1.5)	true
is_overlapping_by(rangelimit, value)	範囲の範囲内か?		is_overlapping_by(rangelimit(1, 2), 1.5)	true
is_not_overlapping_by(rangelimit, value)	範囲の範囲外か?		is_not_overlapping_by(rangelimit(1, 2), 1.5)	false

NCDA本部DBでのデータ修正

基本SS-MIX2の使用に則って、DEL及びINSのSS-MIX(HL7)メッセージを作って登録することでエラー修正を行う。
これにより保存されているファイルからデータベースが再現可能となる

病院におけるSS-MIX2のデータ精度について

- NHO内の研究チームにおいて本事業の開始「前」から導入されているSS-MIX2モジュールでのデータ精度を調査
 - 電子カルテや検査部門システムに残っている検査結果のデータとSS-MIXのストレージ内のデータに齟齬が無い調査
 - 4病院で、それぞれランダムに100人選んでカルテレビュー調査をおこなった。
 - 結果、データの一致率は98%を超えた
- NHOとしてのデータ精度の結論
 - データは、間違い無く記載されている。表記の統一がきちんとされているかは別の話。
 - データを受け取るデータベースシステムがきちんと解釈できるかどうかの問題。
 - 上記2点をなるべく汎用的に解決することに取り組むべき

DB設計の際に考慮したこと

- HL7要素がすべて格納されること
 - オブジェクト型のDBを利用する
- 検査結果が抽出可能であること
 - 検査結果を単一の値ではなく範囲で持つ
- いつ抽出作業を行っても同じ結果が出るようにすること
 - すべてのデータにデータ利用可能状態を示す情報に時間範囲を持たせることで実現
- 抽出処理を行う際にSQL言語が使えること

診療情報集積基盤における個人情報取り扱い

1. 患者同意
 - 病院に揭示されている「個人情報の利用目的」に「国立病院機構診療情報分析基盤での利用」を追加。(平成27年12月中に41病院で実施済み)
 - 併せて、ポスター・ちらしでの周知を開始
 - 患者の利用不可の申出には対応できるシステムとなっている
2. 法令対応
 - 個人情報保護法・独立行政法人における個人情報保護法が来年施行見込みであり、今後出てくる政令・ガイドライン等に適切に対応していく
 - 研究の倫理指針の見直しととりまとめられる方向なので、適切に対応していく
 - 医療等ID/代理機関等の法令改正が行われた場合にも適切に対応していく

参考) PostgreSQLにおける範囲型

2013年に組み込みの型としてリリース
(23,34)と記載すると23より大きく34以下という意味となる
中の値としては数値型とtimestamp型が利用可能
'(3,7)::int4rangeもしくはnumrange(1.0, 14.0, '[)')と書く

併せて専用の関数が定義されている。

診療情報集積基盤における利活用

- 患者に明示した個人情報の利用目的の範囲内で利活用を進める
- 利活用に際しては「利活用要項」を定め、それに従って利用を行う
- 利活用要項の骨子は以下の通り
 - データベース利用審査委員会を設置。データ利用について審議。
 - 利活用は匿名化後が原則
 - 研究における利用
 - 本要綱を遵守するとともに、倫理規定等の研究に関連する法令やルールを遵守する

感染症発生時の公衆衛生的対策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研究
分担研究報告書

季節性インフルエンザ及び新型インフルエンザ発生時の
リスクアセスメントのためのサーベイランス

研究分担者 谷口 清州 (国立病院機構三重病院臨床研究部長)

研究要旨

これまでに国立病院機構の DPC・レセプトデータベースによって、季節性インフルエンザにおいて、インフルエンザによる重症度、医療機関への負荷を検討し、Indicators を設定し、ベースラインから警戒閾値を設定してきており、全医療機関においても、基幹的な医療機関に限定した解析においても同様の結果が得られることが判明し、今後、基幹的な医療機関だけで行われる予定である Real-time 電子カルテデータベースにおいても導入可能なことが示された。今年度は個別医療機関においても同様の手法で評価が出来ることを示し、パンデミック発生時には、個々の医療機関における医療体制の評価にも使用出来、パンデミックにおいて患者増大時の体制転換のための情報として用いることができること、また、看護部の勤務データベースから看護師の病欠の季節性データを解析し、看護 Capacity の変化も検討した。

A. 研究目的

我が国では、新型インフルエンザへの事前準備として、主に A/H5N1 亜型の高病原性を想定した準備が行われていたが、2009 年に発生した実際のパンデミックは A/H1N1 亜型で多くは軽症であった。政府の新型インフルエンザ対策の評価は、厚生労働省新型インフルエンザ対策総括委員会において議論されているが、あらかじめ決められたガイドラインに沿って対応され重症度に応じた対応ができなかったこと、新型インフルエンザ発生時のみの入院サーベイランスでは過去の季節性の状況と比

較できず、重症度がきちんと評価できなかったことなどが挙げられている。世界保健機関(WHO)においても同様の議論があり、フェーズ分けが単に地理的な伝播だけで規定され、重症度などを評価したものではなかったこと、その結果、対応が柔軟性に欠けたことが取り上げられている。

これらに基づき、WHO は Pandemic Guidance を改訂したが、改訂の基本方針は Risk assessment に基づく Risk management である。日本政府も WHO ガイドラインを踏襲し、発生時にリスクアセスメントを行って、病原性・感染力に応じて柔軟

な対策をとることが国の行動計画にも明確に記載されている。WHO は新型インフルエンザ出現時にリスクアセスメントのための3つのコンポーネント(Transmissibility; 感染性、Seriousness of clinical illness; 臨床症状の重症度、Impact on the health care sector; ヘルスセクターへのインパクト)を提唱している。

しかしながら、現状では日本にはリスクアセスメントを前提としたサーベイランス/情報収集体制はなく、事前に準備しておくことが緊喫の課題である。一方では、サーベイランスというものは、臨床現場からの報告に端を発し、それが地域単位でまとめられたのち、中央に集約され、解析・評価・還元されて対策に活かされる。臨床現場からの正確で迅速な報告が最も重要であるが、新型インフルエンザ発生時、あるいは季節性インフルエンザであっても流行極期には臨床現場は非常に多忙であり、その報告の負担も考慮する必要がある。

近年臨床現場での電子カルテの導入は一般化しており、すべての所見、検査オーダー、処方などはすべて電子カルテを通して行われるため、この時点で入力されたデータをサーベイランスに利用すれば、臨床医はサーベイランスのために新たに作業を行う必要は無く、負担が軽減され、かつ、報告漏れも最小限となることが期待される。これまでも電子カルテを利用したサーベイランスシステムは考えられてきているが、その規格の違いやネットワークにて基本的に個人情報である電子カルテ情報を共有するにはいろいろな困難があり、流行のトレンドを追う以上に十分な情報を集約するこ

とは難しかった。

一方、国立病院機構では過去、国立病院機構三重病院を中心としてインフルエンザのリアルタイムサーベイランスを行ってきた実績があり、また国立病院機構本部では全国の国立病院機構所属病院のDPC・レセプト情報を通常業務として月単位で集約しており、これらは必要な業務的な処理を行った後には、順次データベースとして保存されている。これを二次的に利用することによって、現場に負担をかけずに全国の国立病院の受診、入院した症例の情報を解析することができる。また、もともとの目的から、病床稼働率などが算定出来るような構造になっているため、季節性/新型インフルエンザ発生時に、その医療負担を評価できる可能性がある。

本研究では、これまでに国立病院機構に所属する全医療機関の電子カルテデータベースから、新型インフルエンザ発生時に、迅速にリスクアセスメントができることを目標として、データ解析を進め、流行状況を初めとして、入院例における酸素療法頻度、MRI/CT 施行率、入院例における死亡率などの臨床的重症度、あるいは総外来患者に占めるインフルエンザ患者の割合、総入院患者に占めるインフルエンザ患者の割合など、医療機関へのインパクト(負荷)の二つが評価出来ることを示し、Indicatorsを設定することによって、季節性インフルエンザにおいて毎シーズンのインパクトを評価出来ることを示し、これらがパンデミック発生時においては、季節性との比較において、パンデミックのインパクトを評価出来

ることを示してきた。

しかしながら、これらは現状では毎月一回しか利用出来ないデータであり、実際にパンデミックが発生した際には、迅速な評価は出来ない。一方では、現在国立病院機構では、SS-MIX2 という1日前のデータを集計出来る電子カルテネットワークを整備中であるが、現状ではこれらは基幹的な医療機関である50施設程度までの整備に留まっている。パンデミックに備えるためにも、この新たなネットワークからのデータベースを利用出来るかどうかを検討しておく必要がある。

このために、今後の SS-MIX2 を利用したサーベイランスの有用性を検討するために、すでに SS-MIX2 が導入されたか、今後導入される予定の基幹的な医療機関のデータを検討し、これまでの結果と比較検討することによって、これまでに樹立した方法が、新しいネットワークからのデータにも適用できることを昨年度示した。

しかしながら、実際にパンデミックに際して最大限の努力を強いられるのは現場の医療機関であり、医療機関個々における負荷の状況を評価し、必要な際には直ちに医療体制を変更できるような準備も必要となる。

また、パンデミックにおける医療機関の負荷は、増大する患者数とともに、医療機関スタッフの Capacity も考慮する必要がある。

このため、今年度は、昨年度までの解析を継続するとともに、個々の医療機関において同様の方法を用いた解析を行い、個々の医療機関においても、同様の方法

において、患者数が増大した際の医療負荷の評価が可能かどうか、そしてそれらが体制転換に有用かどうかを検討した。また、国立病院機構三重病院が導入している看護勤務管理システムを利用して、看護師の勤務状況とインフルエンザ流行の関連について検討することを目的とした。

B. 研究方法

B-1) 個別医療機関におけるインフルエンザ患者数

レセプト/DPC データは上述のように国立病院機構本部が通常業務として収集されているが、順次データベースとして構築されている。データ使用について、倫理委員会にて承認を受けた後、国立病院機構本部に使用申請を行い、データの提供を受けた。

データ抽出は、前年度に引き続き、堀口分担研究者によって行われている。本分担研究に必要な基礎データを確定したあと、堀口分担研究者によって、すべての個人情報が含まれない形にてデータを抽出し、そのデータを元に解析を行った。

データ解析方法と Indicators については、これまでと同様にして、代表的な基幹医療機関において以下の Indicators による解析と同様の方法により流行閾値を設定した。

外来における指標(流行状況の指標)
外来患者数に占めるインフルエンザ患者数比率:インフルエンザ診断数 / 外来患者数(一般外来者数、時間外・救急受診者数)

入院における病院への負荷の指標
インフルエンザ病棟占有率:インフルエン

ザ入院数 / 全急性入院患者、インフルエンザ新入院数 / 全入院数

インフルエンザの重症化の指標

酸素療法例 / 全インフルエンザ入院数(あるいは全急性入院患者、全入院患者)

非侵襲的陽圧換気(NPPV)施行件数 / 全インフルエンザ入院数

人工呼吸器療法施行件数 / 全インフルエンザ入院数

ECMO 実施数 / 全インフルエンザ

CT/MRI 施行件数 / 全インフルエンザ入院数

死亡退院数 / 全インフルエンザ退院数

B-2)看護部門の Capacity

国立病院機構をはじめ、多くの病院では看護師の勤務スケジュールの管理のために、種々のソフトウェアを使用している。多くの病院で使用されていると思われる、ナーランナー®を導入している1病院の協力を得て、急性病棟の看護師の勤務状況と欠勤状況を解析した。データベースからインフルエンザ患者解析と同様に3シーズンに渡って、勤務者数と欠席者数を抽出して時系列解析を行った。

(倫理面への配慮)

解析に使用するデータは、すべて個人情報を含まない集計データを用いるため、倫理的な問題は発生しない。また、データの使用に関しては、国立病院機構三重病院倫理審査委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

C-1) 個別病院における評価

これまで全国レベルと同様に、各個別の

病院データから、それぞれの indicators を算出し、グラフ化するとともに、それぞれのピーク値のメディアン、平均、平均の 1/2、90%信頼区間上限を算出した。図に一例を挙げる。

3 シーズンにおいて、それぞれのピーク外来患者数は、平均 38.66 例/週、90%信頼区間上限は 43.7 であり、それぞれの総外来患者数に占める割合は、平均 4.6%、90%信頼区間上限は 5.2%であった。

1 度だけ、WHO の提唱する Alert レベルを超えていたが、次の週には非常な落ち込みがあり、一時的なものと考えられた。

また、それぞれのピーク入院患者数の平均は、8.33 例、90%信頼区間の上限は 10.71、新入院患者に占める割合は、平均 18.98%、90%信頼区間の上限は 27.27%であった。こちらも 1 度だけ WHO の Alert レベルを超えた。

C-2)看護部門の Capacity

1 病院における急性部門の看護師の一日勤務数は平均 17.2 名、最大 22 名、最小 10 名であり、欠勤(休日含む)は平均 11.1 名、最大 8 名、最小 0 名であった。

D. 考察

本年度は最終年度であり、これまでの検討において、国立病院機構における電子カルテデータベースからのデータ解析によって、季節性インフルエンザの流行状況、臨床的重症度、そして医療機関への負荷の評価が可能であることが判明し、また、これらのデータは 1 か月遅れでしか入手出来ないため、実際のパンデミック発生時には十分な評価が出来ないことが危惧されて

いた。一方では、医療機関数としては50程度と限られているが、1日遅れ、すなわちほぼリアルタイムにて入手出来る、基幹病院の電子カルテネットワークである SS-MIX2 を導入する医療機関のデータだけで解析したところ、これら限られた医療機関のみにおいても、同等に有効な評価が可能なことが判明した。

しかしながら、パンデミック発生時に実際に現場で影響を受けるのは医療機関であり、本邦で策定されている医療機関におけるガイドラインでは、状況に応じた医療体制の変更についても記載されている。実際全国レベルで医療体制への負荷が評価出来るようになったとしても、それは全国的な対応に資するものであり、地域によっては早期に患者数の増加によって医療体制への負担が増大していることも考えておかなければならない。

そのため、今年度は、これまでに全国レベル、あるいは基幹医療機関レベルにて解析、設定した Indicators と閾値 (Alert level) の設定方法を適用して、個別医療機関レベルでも同様の評価が可能かどうかを検討した。

図1と2に示すように、個別医療機関では、時系列データはばらつくものの、同様の評価が可能であることが判明した。一方では、個別の医療機関では地域の医療体制や小地域でのアウトブレイクなどに影響をうけることから、WHO の手法により設定された Alert level を超過することが観察された。しかしながら、これらは次の週には落ち込みがみられており、一時的なものであったと考えられる。

このような時系列データは、ほとんどの電子カルテを導入している医療機関では作成可能であり、一定の数のシーズンのデータを使用すれば、WHO の方法による Alert level を設定出来るため、パンデミックに備えて、各医療機関で同様の解析を行っておけば、パンデミック発生時に比較データとなり得、また、これらのデータを参考にし、医療体制の転換についても考えることができる。

また、パンデミック時には、スタッフ自身も罹患し、欠勤することによって、その診療体制の Capacity が低下することも考えられる。ほとんどの医療機関では、看護師の勤務体制の管理のためになんらかのコンピュータソフトウェアを利用しており、これらのデータからベースラインを策定することができ、また、パンデミックの際の欠勤状況を評価することができると考えられる。

今回の検討では急性病棟において、インフルエンザシーズンに若干の勤務者数の減少と欠勤の増加がみられることがあったが、いずれも医療体制に影響を与えることはなく、通常の診療が可能な状況であった。

季節性インフルエンザの状況では、スタッフの罹患による医療体制への影響はほとんどいられていないようであるが、これらは今後もデータを蓄積していく必要がある。

しかしながら、現状の診療の体制が通常体制として 100% の Capacity と考えれば、万が一、スタッフの欠勤が多くなり、Capacity が 90% まで下がったとしたら、患者負荷と医療体制の関係は図3のようになる。すなわち、通常体制 (100%) での

Alert level は、欠勤が多くなって、Capacity の低下がみられ、90%となったとしたら、医療機関の Capacity を凌駕するレベルは、徐々に下がってくる。通常の体制であれば、十分カバーできる患者数であっても、その Capacity が 80%に低下すれば、医療機関の負荷がベースラインレベルを超える可能性があるということになる。パンデミック時には、このようなことを考えて、体制の転換の参考にすることができると考えられる。

今後、各医療機関において、季節性インフルエンザにおいて、上述のようなデータを収集解析を行い、ベースラインデータとして保持することにより、パンデミック時の医療負荷の評価と体制転換の根拠とすることが可能と考えられた。

E . 結論

国立病院機構がその業務として収集しているレセプトデータおよび DPC データは、

研究用データベースとして整備することによって、インフルエンザの重症度、医療機関への負荷を評価できることが示唆された。また、これらは、個別の医療機関においても同様の解析評価が可能であることが示され、医療機関自体の Capacity とあわせてベースラインデータとして、季節性インフルエンザの状況を把握して、閾値を設定しておくことによって、新型インフルエンザによるパンデミックが発生した場合には、重症度評価や医療機関への負担の評価に使用できることが期待される。

G . 研究発表

特記事項なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

図1. 医療機関 A における週別インフルエンザ患者数および週別インフルエンザ患者数 / 総外来受診数

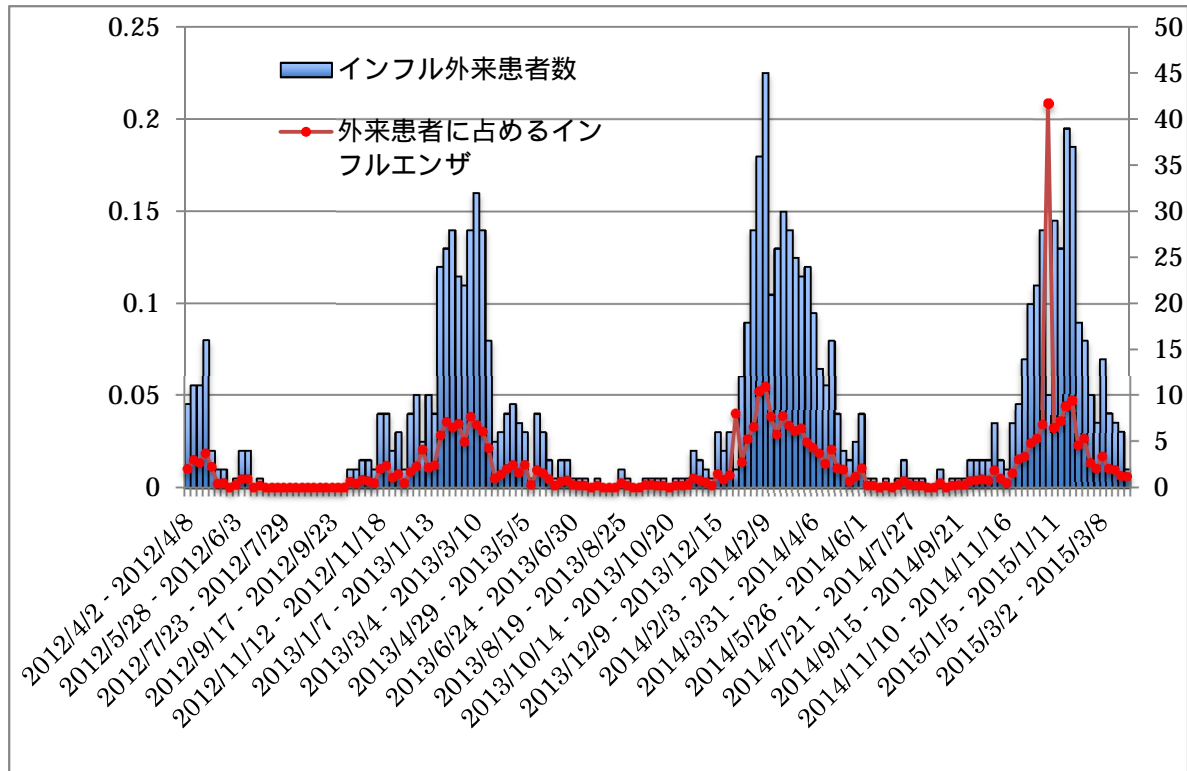


図2. 医療機関 A におけるインフルエンザ新入院患者数と総新入院に対する割合

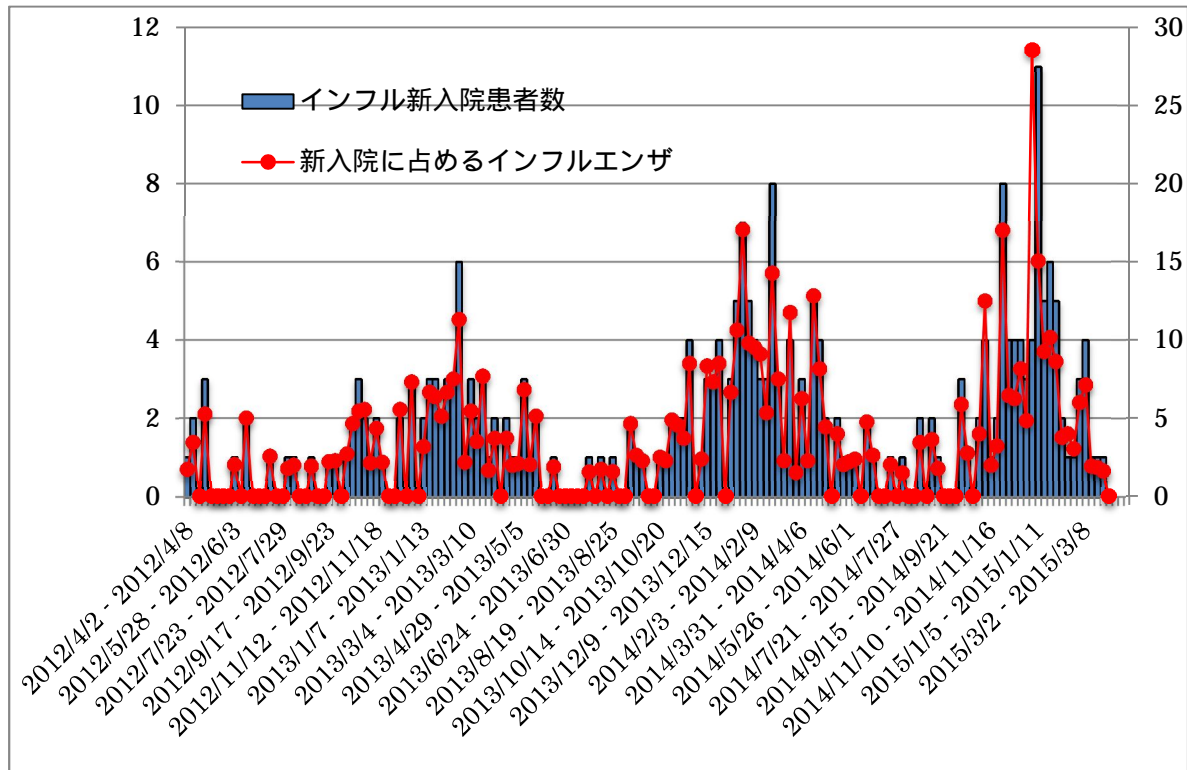


図3. 看護スタッフの毎日の勤務者数と欠勤数

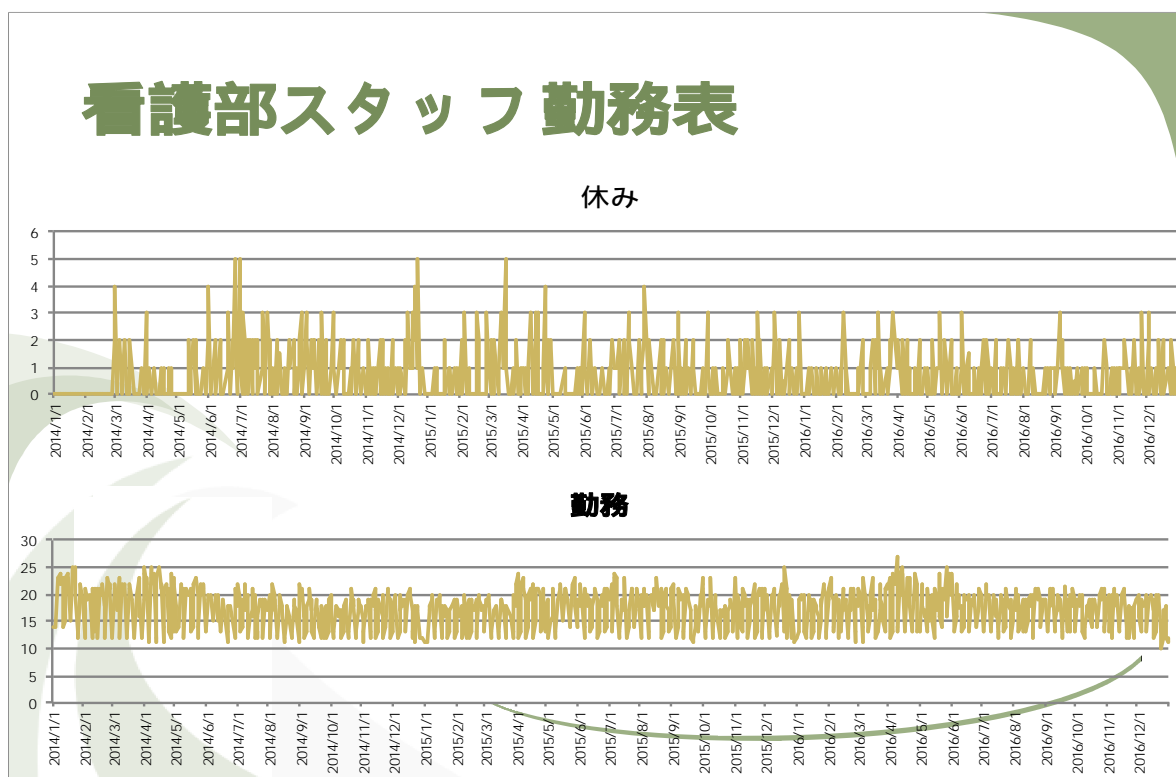


図4. 一医療機関における総新入院に占めるインフルエンザ患者の割合と Alert レベル



研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
奥村 貴史	情報処理と公衆衛生	情報処理	57(7)	648-651	2016
田辺正樹、齋藤智也、安江智雄	次のインフルエンザ発生に備える!!-新型インフルエンザの国内発生を想定した研修訓練-	インフルエンザ	17(3)	69-74	2016
田辺正樹、岡部信彦	次のインフルエンザ発生に備える!!-新型インフルエンザ発生時の予防接種体制の構築-	インフルエンザ	18(1)	57-62	2017