

中東呼吸器症候群（MERS）のリスクアセスメント

(2014年5月26日現在)

2014年5月26日

国立感染症研究所

○事例の概要

2012年9月22日に英国よりWHOに対し、中東へ渡航歴のある重症肺炎患者から後に Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS コロナウイルス) と命名される新種のコロナウイルス(以下、MERS-CoV)が分離されたとの報告があつて以来、中東地域に居住または渡航歴のある者、あるいは MERS 患者との接触歴のある者において、このウイルスによる中東呼吸器症候群(MERS)の症例が継続的に報告され、医療施設や家族内等において限定的なヒト-ヒト感染が確認されている。

○疫学的所見

- ・ 2014年5月26日までに、ヒト感染の確定症例 635 名(死亡 193 名:致命率 30%)が WHO に報告された。報告地域(国)は中東地域(ヨルダン、クウェート、オマーン、カタール、サウジアラビア、アラブ首長国連邦、イエメン)、アフリカ(エジプト、チュニジア)、ヨーロッパ(フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、英国、オランダ)、アジア(マレーシア、フィリピン)、北アメリカ(米国)の計 18 カ国である。中東地域以外の国からの報告例は、すべて中東地域への渡航歴のあるもの、もしくはその接触者であった。
- ・ 2014年5月9日までに報告されたヒト感染の確定症例 536 名については、男性が 65.6%を占め、年齢は中央値 49 歳(範囲:9 か月~94 歳)であった。
- ・ 2014年3月27日以降の報告症例数は 330 名(死亡 59 名)であり、サウジアラビアから 290 名、アラブ首長国連邦 37 名などであった。サウジアラビアの 290 名のうち 128 名はジェッダの 14 医療機関で治療をうけており、発症日は 2014年2月17日から4月26日であった。この約 3 割は初発例であるが、約 6 割(医療従事者 39 名を含む)は医療施設での二次感染が推定された。医療従事者の症例は、確定症例の全体像と比較してより若く、また女性の割合が多く、軽症や無症状が多かった。アラブ首長国連邦から報告された 37 名の 3 分の 2 以上が救急車のスタッフを含む医療従事者であった。ただし、重症例は 1 名のみで、他は軽症または無症状であった。
- ・ 米国 CDC は、同国で初めての MERS 輸入症例患者の接触者調査に関連し、3 例目の MERS

患者を発表した。この患者には最近の海外渡航歴がなく、サウジアラビアから渡航した1例目がMERS検査陽性と判明する5月2日の直前に1例目と2度の短い接触(40分以内のビジネス・ミーティング)があった。<http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0517-mers.html>
<http://www.cdc.gov/media/releases/2014/t0517-mers.html>

- ・ 一部の症例の感染原因としてラクダへの曝露(ラクダ乳の喫食を含む)が示唆されている。

○臨床所見

- ・ 2012年9月から2013年10月までにWHOに報告された161例(検査確定例144例と可能性例17例)の臨床像の解析では、軽症例から急性呼吸促迫症候群(ARDS)を来たす重症例まである。典型的病像は、発熱、咳嗽等から始まり、急速に肺炎を発症し、しばしば呼吸管理が必要となる。全症例の63.4%が重症化し、44.1%が肺炎を発症した。また、ARDSの合併は12.4%に認められた。少なくとも3分の1の患者は嘔吐、下痢などの消化器症状を呈した[1]。

○学術論文情報

1. 疫学情報

- ・ 2013年4月1日から5月23日の間に、サウジアラビアのAl-Ahsaにおいて23例の確定例(それ以外に11例の可能性例も存在)の報告があったが、これは4つの医療施設が関与したアウトブレイクであった。確定例23例のうち21例が、透析室、集中治療室、入院病棟においておこり、その中にはヒト-ヒト感染が確認された例もあったが、その感染様式は特定することができなかった。潜伏期間は中央値5.2日(95%信頼区間: 1.9-14.7日)、世代間隔(感染源の発症から二次感染者の発症までの期間)は、中央値7.6日(95%信頼区間: 2.5-23.1日)と推定されている。病院スタッフに対する調査から、MERS症例との接点がない看護師補助員がMERSと確定診断されたが、MERS症例との接点がある他のスタッフ(2日間の発熱のみで呼吸器症状なし、特異的検査未実施)との接点以外に疑わしい曝露源がなかった[2]。
- ・ 2013年9月25日までの133例の症例情報によると、感染経路の情報のある129例のうち33例(26%)は院内感染の可能性があり、医療従事者の感染は全体で23例(17%)であった。2013年3~5月と6~9月の期間における致命率はそれぞれ63%(25/40)、33%(25/77)と低下傾向にある。また、18例(14%)の無症候あるいは軽症例が報告されている[3]。2013年2月、サウジアラビアのリヤドで呼吸器症状を呈した診断未確定の入院患者と接触した2名がMERSと診断された。この2例は、MERSと診断されていない患者からの院内感染が疑われた。[4]
- ・ サウジアラビアで2012年10-11月に発生した家族内集積事例の報告では、同居家族のうち男性のみに感染伝播が起こり(確定例2名、可能性例1名)、入院前のみ濃厚接触があったこれらの症例の配偶者は感染していないことから、病初期においては感染性が低い可能性が推察されている[5]。英国において2013年2月に発生した二次感染者2名の家族集積例における潜伏期間は1-9日と推定されている[6]。フランスではドバイから帰国して発症した1例

とこの患者から院内感染した1例の計2例が報告された。本事例では、下気道検体のウイルス量は高濃度であったのに対し、上気道検体ではウイルスはほとんど検出できなかったことから、ウイルス検出のためには下気道からの検体が必要であることが指摘され、また潜伏期間は9-12日と推定されている[7]。

- ・ 2013年8月現在までに報告された症例情報等を用いた推計によると、940例(95%信頼区間: 290-2200例)の有症状例が存在している可能性があり、少なくとも62%の症例は探知されていないという結果となった。また、対策がなされていれば、ヒト-ヒト感染は持続的とならないといえるが、対策がなされない場合の R_0 は0.8-1.3と推定された[8]。
- ・ 2013年6月21日までの64症例から計算された基本再生産数(R_0)は、低めの推計値(集団発生内に複数の初感染例を仮定)で0.60(95%信頼区間: 0.42-0.80)、高めの推計値(集団発生ごとに一つの初感染例を仮定)で0.69(0.50-0.92)といずれも1.00を下回った。2003年のSARSの R_0 が0.80(95%信頼区間: 0.54-1.13)であり、パンデミックには至らなかったが、MERSの R_0 はSARSの R_0 よりさらに低いことから、パンデミックは起こしがたいと推察されている[9]。

2. ウィルス学的情報

【感染源となる可能性がある動物に関する検討】

- ・ サウジアラビアのヒトコブラクダの鼻腔からMERS-CoVが分離され、ヒトから分離されたウイルスの配列と同じであった。また、ヒトコブラクダは同時に複数のMERS-CoVに感染するという所見も得られている[10]。<http://mbio.asm.org/content/5/3/e01146-14.full>
- ・ サウジアラビアのAl-Hasaにおいて、ヒトコブラクダの群れの出産時期に前向きな調査を行い、MERS-CoVの感染が幼獣と成獣どちらにも認められることを確認した。ここで分離されたウイルスは、ヒトから分離されたもの(Clade B)と99.9%同一であった[11]。
http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/7/14-0571_article.htm
- ・ 2013年11月にサウジアラビアにおいて、MERS-CoVに感染したヒトコブラクダとの濃厚な接触(ラクダの世話や未殺菌のラクダ乳の喫食など)後に発症した1症例が報告された。患者とラクダの遺伝子配列解析から、種を超えたウイルス伝播が示唆された[12]。
- ・ 2014年2月にカタールのヒトコブラクダから分離されたウイルスは、2012年に同国でヒトから分離されたウイルスと99.9%の相同性のある遺伝子を持ち、受容体の結合に重要なほとんどのアミノ酸配列に変異はなかった [13]。
http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/8/14-0663_article.htm

- ・ アラブ首長国連邦におけるヒトコブラクダの血清調査(2003年の151サンプル、2013年の500サンプル)において、計651サンプルのうち381サンプル(59.8%)がMERS-CoVの中和抗体(>1280倍)を持っていた[14]。
- ・ オマーンのヒトコブラクダにおいてはMERS-CoVのスパイクに対するタンパク特異的抗体、MERS-CoVに対する中和抗体価はいずれも100%(50/50)陽性であった[15]。この結果から、ラクダにMERS-CoVあるいは類縁のウイルスが感染していると考えられた。

【ヒトからの分離ウイルスについての検討】

- ・ サウジアラビアで2013年の5~9月に得られた32のウイルス株のゲノム解析を行ったところ、4つのクレードに分類されることがわかった。そのうち3つのクレードに属するウイルスは、すでに患者において見つからなくなっており、この消失は、感度のよいサーベイランスと隔離が疾病のコントロールに有効であること、 R_0 が1未満であることと関連している可能性がある。ただし、一つのクレードは継続して発生しており、診断されていない無症状者が感染を拡大させている可能性がある[16]。
- ・ 21例のヒトMERS症例についてのフルゲノム解析の結果、リヤドにおいては、1つのクレードの中でそれぞれ3種類の異なるゲノムタイプのウイルスが感染していた。持続的なヒト-ヒト感染によって広がっている感染ではなく、それぞれが独立した動物由来の感染であることが考えられる。また、Al-Ahsaのクラスターにおける解析の結果、病院におけるアウトブレイクにおいても、2種類以上のウイルスが検出されており、それぞれが独立した動物に由来の感染である可能性が示唆されている[17]。

○WHO MERSに関する緊急委員会の開催

- ・ WHOは、国際保健規則(IHR)に基づく対応として、これまでにMERSに関する緊急委員会を計5回開催している(第1回2013年7月9日、第2回7月17日、第3回9月25日、第4回12月4日、第5回2014年5月13日)。
- ・ 直近の第5回緊急委員会では、持続的なヒト-ヒト感染を示す証拠はなく、現状は「国際的な関心のある公衆衛生上の緊急事態(PHEIC)」には至っていないが、最近の患者数の急増や、重要な情報の不足など、公衆衛生への懸念は高まっているとして、全ての加盟国に対して、院内感染対策の強化、包括的な調査の実施(接触者調査を含む)、IHRに基づく通告の徹底を改めて要請した。

<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/mers-20140514/en/>

○国内対応

- ・ 感染研ウイルス第三部より検査試薬(PCR用プライマー・プローブ、陽性対照等)が各地方衛生研究所および政令指定都市の保健所(計72か所)、空港検疫所(16か所)、計88箇所に配布された。
- ・ 2012年9月26日付で、MERSが疑われる事例について厚生労働省への情報提供を依頼する通知が出されている。その後、数度にわたり、自治体等への情報提供が行われており、2014年5月16日付で、改めて通知を发出し、情報提供を求める症例定義について、軽症例を含めるなどの変更を行ったほか、院内感染対策の徹底を求めた。

○リスクアセスメント

- ・ 2014年1月に報告数は一旦減少したが、2月以降に急増した。4月は過去最大の月別報告数を記録し、初発例と院内感染症例の増加が示唆されている。医療従事者における感染事例の多くは接触者調査で判明している。
- ・ 過去数週間のサウジアラビアからの報告から判断すると、感染が市中へ急速に拡大している状況にはなく、これまでの疫学的所見に変化はない。また、家族内感染の報告件数は少なく、規模も大きくないことから、ヒト-ヒト感染は限定的と考えられている。また、院内においてMERSと診断されていないもの、または、無症状のものからのMERS感染を疑わせる事例が報告されている。
- ・ 2012年9月に本疾患が初めて報告されて以来、世界各国においてサーベイランスが強化されてきたところである。現時点で、中東外では帰国者(輸入例)と一部においてその接触者での感染が少数確認されている。米国では、輸入症例患者との軽度な接触による二次感染患者(抗MERS-CoV抗体陽性者)が接触者調査でみつかり、接触者調査の重要性が示唆されている。
- ・ 一部の症例の感染原因としてラクダへの曝露が示唆されており、流行地域におけるラクダへの曝露はリスクと考えるべきである。
- ・ 日本においても、今後、中東からの輸入例が発生する可能性がある。これら患者は、軽症である可能性があることに留意し、厚生労働省の通知に従って症例の探知を適切に行うことが重要である。
- ・ 高齢者や基礎疾患のある者に感染した場合、重症化する恐れもあることから、症例に対する適切な医療の提供が重要である。
- ・ 限定的ではあるがヒト-ヒト感染があることに留意し、症例について接触者調査を実施し、感染拡大を防止することが重要である。
- ・ 医療従事者は、医療機関内での二次感染の発生を確実に防止するため、患者の診療に当たる際は MERSが疑われる段階から標準予防策及び飛沫予防策を徹底する必要がある。

以上のリスクアセスメントは、現時点で得られている情報に基づいており、症例情報は、基本的に世界保健機関(WHO)からの公式情報

(http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_Update_09_May_2014.pdf)を参照してまとめている。なお、事態の展開にあわせて、リスクアセスメントを更新していく予定である。

参考文献

1. The WHO MERS-CoV Research Group, State of knowledge and data gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in humans. *PLoS Curr.* 2013 November 12; 5.
2. Assiri A, McGeer A, Perl TM *et al*; the KSA MERS-CoV Investigation Team. Hospital Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *N Engl J Med.* 2013 Jun 19. [Epub ahead of print]
3. Penttinen PM, Kaasik-Aaslav K, Friaux A, *et al*, Taking stock of the first 133 MERS coronavirus cases globally – Is the epidemic changing? . *Eurosurveill.* 2013;18(39):pii=20596.
4. Omrani AS, Matin MA, Haddad Q *et al*; A family cluster of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus infections related to a likely unrecognized asymptomatic or mild case. *Int J Infect Dis.* 2013 Sep;17(9):e668–672.
5. Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF *et al*; Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *N Engl J Med.* 2013 Jun 27;368 (26):2487–94.
6. Health Protection Agency (HPA) UK Novel Coronavirus Investigation team, Evidence of person-to-person transmission within a family cluster of novel coronavirus infections, United Kingdom, February 2013. *Eurosurveill.* 2013 Mar 14;18(11):20427.
7. Guery B, Poissy J, El Mansouf L *et al*; the MERS-CoV study group. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet* 2013 Jun 29;381 (9885):2265–72
8. Cauchemez S, Fraser C, Van Kerkhove MD *et al*, Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. *Lancet Infect Dis* 2014 Jan;14(1):50–56.
9. Breban R, Riou J, Fontanet A; Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk. *Lancet* 2013 Aug 24; 382 (9893): 694 – 9
10. Briese T, Mishra N, Jain K, *et al*, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Quasispecies That Include Homologues of Human Isolates Revealed through Whole-Genome Analysis and Virus Cultured from Dromedary Camels in Saudi Arabia. *mBio* 2014 5: e011146

11. Hemida MG, Chu DKW, Poon LLM, *et al*, MERS Coronavirus in dromedary camel head Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis* 2014 20(7)
(http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/7/14-0571_article.htm)
12. Memish ZA, Cotton M, Meyer B, *et al*, Human infection with MERS coronavirus after exposure to infected camels, Saudi Arabia, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014 20: 1012–5.
13. Raj VS, Farag EABA, Reusken CBEM *et al*, Isolation of MERS coronavirus from a dromedary camel, Qatar, 2014. *Emerg Infect Dis* 2014 Aug;20(8).
14. Meyer B, Müller MA, Corman VM *et al*, Antibodies against MERS Coronavirus in Dromedary Camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013. *Emerg Infect Dis* 2014 Apr;20(4):552–9.
15. Reusken CBEM, Haagmans BL, Muller MA *et al*, Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralizing serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet* 2013 Oct;13(10):859–66.
16. Cotten M, Watson SJ, Zumla AI *et al*, Spread, circulation, and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *MBio*. 2014 Feb 18;5(1). pii: e01062–13.
17. Cotten M, Watson SJ, Kellam P *et al*, Transmission and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive genomic study. *Lancet* 2013 Sep 19. doi:pii: S0140–6736(13)61887–5.

WHO の対応

【ハイライト】

- ・ サマリー更新(2014年5月9日)
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_Update_09_May_2014.pdf
- ・ リスクアセスメント更新(2014年4月24日)
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_RA_20140424.pdf
- ・ WHO と ISARIC の合同ワークショップ(2013年12月10～12日)
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_outbreak_readiness_workshop.pdf
- ・ WHO 研究グループによる論文発表(2013年11月12日)
<http://currents.plos.org/outbreaks/article/state-of-knowledge-and-data-gaps-of-middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers-cov-in-humans-2/>
- ・ サウジアラビアへの巡礼者向けの渡航時の助言(2013年7月25日)
<http://www.who.int/ith/updates/20130725/en/index.html>

WHO は入国時の特別なスクリーニングおよび渡航や貿易を制限することを推奨しない。各国に対し、巡礼者のみならず、輸送業者、地上職員など巡礼者の渡航に関連する人での MERS 感染のリスクを軽減するために、渡航時の助言や渡航者の自己申告に関する認識を向上するよう奨励する。

【検査】

- ・ 実験室診断に関する暫定的な提言(2013年9月16日)
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_Lab_recos_16_Sept_2013.pdf
- ・ 実験室診断に関する暫定的な提言(2012年12月21日)
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/LaboratoryTestingNovelCoronavirus_21Dec12.pdf
- ・ バイオリスクマネジメントのガイダンス(2013年2月19日)
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/Biosafety_InterimRecommendations_NovelCoronavirus_19Feb13.pdf

【感染管理】

- ・ 医療施設における、感染予防・コントロールのガイダンス(2013年5月6日)
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/IPcNCoVguidance_06May13.pdf
- ・ 症例の家庭でのケアと接触者の管理についてのアドバイス(2013年8月8日)
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_home_care.pdf

【症例定義】

- ・ 症例定義の改訂(2013年7月3日)
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case_definition/en/index.html

【サーベイランス】

- ・ 院内感染事例における医療従事者の感染リスクの解析方法(2014年1月27日)
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/Healthcare_MERS_Seroepi_Investigation_27Jan2014.pdf

前方視的または後方視的に診断された MERS-CoV 感染者に曝露した可能性のある医療従事者についての包括的な調査方法を示している。これは、医療従事者の感染リスク因子とウイルス伝播様式について理解し感染管理と国内および国際的な公衆衛生対応に繋げることを目指している。

- ・ 接触者サーベイランスの方法(2013年11月19日)
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/WHO_Contact_Protocol_MERSCoV_19_November_2013.pdf

MERS 確定例と可能性例の全ての接触者(同居者、家族、社会活動、職場、医療関連)についての包括的な評価を目的としたコホート研究は、疾患の重症度や感染のリスク因子を特定し、ウイルス伝播を予防するために必要である。このガイダンスは、接触者を発見し検査を行う方法と、感染リスク因子の評価方法を示している。

- ・ サーベイランスガイダンスの改訂(2013年6月27日)

http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/InterimRevisedSurveillanceRecommendations_nCoV_infection_27Jun13.pdf

6月27日に発出されたサーベイランスガイダンスの改訂版では、診断のためには、下気道からの検体採取が勧められること、また潜伏期については多くの事例は1週間未満であると考えられるが、潜伏期が9-12日という事例があるため、確定例の接触者や中東への渡航歴があるものについては、14日間の健康観察が勧められている。

【臨床】

- ・ 治療に関するガイダンス(2013年2月11日)
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/InterimGuidance_ClinicalManagement_NovelCoronavirus_11Feb13u.pdf

【研究・調査】

- ・ 症例対照研究(2014年3月28日)
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERSCoVCaseControlStudyofExposures28March2014.pdf
- ・ 症例調査ガイダンス(2013年7月13日)
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_investigation_guideline_Jul13.pdf
- ・ 質問票(2013年7月30日)
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_case_investigation_questionnaire.pdf
- ・ 国際重症急性呼吸器・新興感染症協会(International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium)とともに、病因・薬理学的研究のための研究プロトコール・症例報告様式の作成と共有。
<http://www.prognosis.org/isaric/>