

## 話題の感染症

中東呼吸器症候群 (MERS) の現状と  
わが国における感染対策The current situation and infection prevention and control of  
Middle East Respiratory Syndrome (MERS)おお まがり のり お  
大 曲 貴 夫  
Norio OHMAGARI

## はじめに

中東呼吸器症候群 (MERS) は 2012 年にサウジアラビアで発見された新興感染症である。これまで中東を中心に主に院内感染にて拡散する感染症として知られてきた。他地域での流行はこれまでなかったが、2015 年 5 月に韓国にて 1 例の輸入例が発見され、これを発端に同国では 186 人も罹患者を出すアウトブレイクが起こった。これは本邦でも他人事ではなく、十分な検討と対策が必要である。

## I. 疫学

コロナウイルスはベータコロナウイルスに属するエンベロープを有する陽性一本鎖 RNA ウイルスである。本疾患のヒトにおける発生は 2012 年 6 月に発生し、同年 9 月に第 1 例目として報告された<sup>1)</sup>。この事例はサウジアラビア人の 60 歳の男性ビジネスマンで 2012 年 6 月 12 日にサウジアラビアのジッダにある民間病院に肺炎の診断で入院し急性呼吸不全および腎不全で亡くなっていたが、この患者の検体がオランダの Erasmus Medical Center にて解析され、その結果中東呼吸器症候群ウイルス (MERS-CoV) が検出された<sup>1)</sup>。本症例についての情報が世界的にネットワークを持つ感染症のモニタリングプログラムである Program for Monitoring Emerging Diseases (ProMED) に 2012 年 6 月 20 日に投稿され、本疾患の存在が世界的に知られるようになった。その 3 日後には英国の Public Health England がカタールから転送された重症の呼吸不全患者から新規のコロナウイルスを検出したことを WHO に対して報告

している<sup>2)</sup>。また実はヨルダンの医療機関の集中治療室で原因不明の呼吸器疾患のアウトブレイクが発生し、13 名が罹患し 2 名が死亡していたが、この新規コロナウイルス発見の報告を受けて保存された検体を 2012 年 10 月にカイロにある米国海軍研究ユニット 3 で調べたところ、やはり同じ新規のコロナウイルスが検出されている<sup>3)</sup>。その後は散発的に事例が報告されていたが、2013 年および 2014 年の春にはサウジアラビアを中心とした中東諸国で院内感染としてアウトブレイクが起こり、患者数が急激に増加した。2015 年 9 月 9 日までに、ヒト感染の確定症例が合計 1,542 例 (死亡 544 例：致命率 35.3%) WHO に報告されている<sup>4)</sup>。また本項執筆中の 2015 年 9 月 11 日現在、韓国で 1 例の海外からの輸入例を発端とした院内感染に起因するアウトブレイクが発生しており、ヒト感染の確定症例が合計 186 例 (死亡 36 例：致命率 19.4%) と報告されている<sup>5)</sup>。

発生国は、中東 (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、イラン、レバノン) ばかりでなく、アフリカ (エジプト、チュニジア、アルジェリア)、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、オーストリア、トルコ)、アジア (マレーシア、フィリピン、韓国、中国)、北アメリカ (米国) である。中東以外の地域での発生例は、中東地域への渡航歴があるか、MERS 患者への接触者である。

感染経路としては、ラクダ等の動物との直接的あるいは間接的な接触 (ラクダのミルクの喫食や、民間療法としてのラクダの尿の摂取など)、院内感染としてのヒト-ヒト感染が報告されている。

現在までの研究結果に基づいて求められた MERS の感染効率は高くなく、基本再生産数 ( $R_0$ ) は 0.8

未満と報告されている<sup>6)</sup>。SARS の場合はこれが1を超えていたことが報告されている。しかし本邦の西浦らの報告によればMERSの輸入例においてはRoのばらつきが多いことが示されており<sup>7)</sup>、これによって韓国において1名の患者から多くの二次感染が起こる事例があったことが説明可能である。

## II. 臨床像

MERSの潜伏期は2～13日と報告されており、その平均値は5.2日である。これまでの報告では、98%の患者が成人である。ただし、罹患した患者の年齢分布は月齢9ヶ月から94歳と幅広い。発症から入院までの期間の中央値は4日で、発症から人工呼吸管理が始まるまでの時間は平均で7日間、発生から死亡までの時間は11.5日である。

これまで報告されているMERSの事例では75%程度の患者でなんらかの基礎疾患を有している。このなかには免疫不全、糖尿病、心疾患、呼吸器疾患などが含まれる。

MERSは基本的に呼吸器系の症状・所見が前面に出る感染症であるが、1/3程度の事例では下痢などの消化器症状が出る。呼吸器症状は鼻汁や咽頭痛などのウイルス性急性上気道炎様の軽微なものから、咳嗽・呼吸困難まで様々である。典型的には、発熱、咳、咽頭痛、筋肉痛、関節痛などで発症し、やがて呼吸困難が出現し1週間程度で肺炎に進行する。ただし免疫不全患者の場合は、最初は呼吸器症状が前面に出ず、悪寒と下痢で発症し、やがて肺炎になる例があることが示されている。以下にMERSの症状についての統計を示す(表1)。

MERSではSARSと同様にインフルエンザウイルス・パラインフルエンザウイルスなどの他の呼吸器感染症ウイルスとの共感染があることが示されてい

表1 MERSの症状

項目	頻度	項目	頻度
38度を超える発熱	98%	倦怠感	38%
悪寒戦慄	87%	呼吸困難	72%
咳	83%	嘔気	21%
乾性咳嗽	56%	嘔吐	21%
湿性咳嗽	44%	下痢	26%
血痰	17%	咽頭痛	14%
頭痛	11%	鼻汁	6%
筋肉痛	32%	ALT上昇	11%

Lancet. 2015 : Middle East respiratory syndrome. PMID : 26049252

る。また入院した場合にはアシネトバクターなどによる院内肺炎を起こし得ることも知られている。

## III. 検査所見およびレントゲン所見

血液検査では末梢血のリンパ球数・血小板数の低下、LDHの上昇などが見られる。

胸部レントゲン写真ではウイルス性肺炎様の所見もしくはARDSの所見を示すことが多い。

MERS患者の検査所見を以下に示す(表2)<sup>8)</sup>。

表2 MERSの検査所見

項目	頻度
胸部レントゲン写真での異常	90-100%
末梢血白血球減少(<4,000/ $\mu$ l)	14%
末梢血リンパ球減少(<1,500/ $\mu$ l)	32%
末梢血血小板減少(14,000/ $\mu$ l)	36%
LDH上昇	48%
ALT上昇	11%
AST上昇	15%

Lancet. 2015 : Middle East respiratory syndrome. PMID : 26049252

## IV. 診断

MERSに対しては咽頭ぬぐい液などの気道の分泌物を対象としたPCR法で診断を行う。具体的にはリアルタイムPCR法でウイルス遺伝子のEタンパク質領域上流(upE)およびORF1a領域(ORF1a)を検出するための2種類のプライマーが使われている。本邦の地方衛生研究所および政令指定都市の保健所、そして検疫所16カ所には既にこのPCR法のキットが配布されており、検査体制は整っている。

また国立感染症研究所において、MERS RT-LAMP法の研究事業が行われており、本検査法はMERS疑い事例の早期診断への応用が期待できることから、本事業への都道府県等の協力が呼びかけられている。

## V. 治療

現時点ではMERSに特異的な治療薬は存在しない。発症する呼吸不全およびその他の臓器障害に対して、回復に向けて支持療法を行う事が必要である。加えて、人工呼吸管理中には細菌による院内肺炎を起こすこともあるので、この出現に注意し適宜治療することが重要である。

これまでにインターフェロン $\alpha$ 2b とリバビリンの併用が重症患者を対象に検討されているが、14日死亡率は低下したものの28日死亡率は同等であった。ヒト型モノクローナル中和抗体や生存患者の回復期血清についても効果が期待され検討されている。コルチコステロイド投与はSARS流行の折に検討されたが、予後不良との関連が示された。

## VI. 予後

2015年5月20日現在、韓国で1例の海外からの輸入例を発端とした院内感染に起因するアウトブレイクが発生した。ヒト感染の確定症例が合計186例(死亡36例：致命率19.4%)と報告されている<sup>5)</sup>。一方で、2015年9月9日までに、ヒト感染の確定症例が合計1,542例(死亡544例：致命率35.3%)WHOに報告されている<sup>4)</sup>。このように報告されている死亡率に大きなばらつきがあることは、新興感染症の出現時にはよく起こることである。それは、特に早期では重症例を中心に報告されているため、死亡率は高く出がちである。しかし疾患の病態がある程度把握できる頃になると検査対象は軽症者にも拡大されており、この頃には低めの死亡率が報告されることが多い。MERSによる死亡率については疫学的知見の集積を今しばらく待ってから判断することが賢明である。

## VII. 感染防止対策

2015年の韓国の医療機関を中心としたアウトブレイクについての報告がある。この報告では同年5月11日から6月19日までに確認された患者166名を対象としている。この調査対象となった166人のうち医療従事者は30名、非医療従事者は136名であり、医療従事者の感染がみられた。また166名中24人が死亡しているが、これは全て非医療従事者であった。この報告からはMERSでは相当の医療従事者の二次感染が起こりうることと、死亡リスクが高いのは非医療従事者であることを示している。この統計はMERSにおける院内感染防止対策の重要性を示している<sup>9)</sup>。

国立感染症研究所、および国際医療研究センターではMERS・H7N9の疑似症、患者(確定例)に対

して以下の院内感染対策を推奨している<sup>10)</sup>。

- ①外来では呼吸器衛生/咳エチケットを含む標準予防策を徹底し、飛沫感染予防策を行うことが最も重要と考えられる。入院患者については、湿性生体物質への曝露があるため、接触感染予防策を追加し、さらにエアロゾル発生の可能性が考えられる場合(患者の気道吸引、気管内挿管の処置等)には、空気感染予防策を追加する\*。
- \*具体的には、手指衛生を確実にを行うとともに、N95マスク、手袋、眼の防護具(フェイスシールドやゴーグル)、ガウン(適宜エプロン追加)を着用する。
- ②入院に際しては、陰圧管理できる病室もしくは換気の良い個室を使用する。個室が確保できず複数の患者がいる場合は、同じ病室に集めて管理することを検討する。
- ③患者の移動は医学的に必要な目的に限定し、移動させる場合には可能な限り患者にサージカルマスクを装着させる。
- ④目に見える環境汚染に対して清拭・消毒する。手が頻繁に触れる部位については、目に見える汚染がなくても清拭・消毒を行う。使用する消毒剤は、消毒用エタノール、70v/v%イソプロパノール、0.05~0.5w/v%(500~5,000ppm)次亜塩素酸ナトリウム等。なお、次亜塩素酸ナトリウムを使用する際は、換気や金属部分の劣化に注意して使用する。
- ⑤衣類やリネンの洗濯は通常の感染性リネンの取り扱いに準ずる。
- ⑥MERS・H7N9の疑似症患者または患者(確定例)と必要な感染防護策なしで接触した医療従事者は、健康観察の対象となるため、保健所の調査に協力する。MERSの健康観察期間は最終曝露から14日間、H7N9の健康観察期間は最終曝露から10日間である。なお、H7N9に関しては、必要な感染防護策なく接触した医療従事者には抗インフルエンザ薬の予防投与を考慮し、投与期間は最後の接触機会から10日間とする。

## VIII. 医療機関での対応の実際

今や日本国内のどの地方の、どのような形態の医療機関においてもMERS等の輸入感染症を経験し

うる時代である。輸入感染症の中には院内感染を起こして問題を起こすものもあることは、過去のSARSアウトブレイク、西アフリカでのエボラ出血熱アウトブレイク、そして今回のMERSで既に示されている。これからは、本邦の医療機関でも患者を守り、医療者を守るために、このような感染症の流入を医療機関の水際で食い止める体制作りが必要である。

以下に述べることは、MERSのみを対象としたものではなく、新興の呼吸器感染症一般を念頭に置いた対応である。想起しやすい例としては次に本邦に輸入される可能性のある新型インフルエンザ、中国で発生しているH7N9鳥インフルエンザ等である。特定の微生物のみに対応できる対策を練るのではなく、どの国からどのような感染症が持ち込まれても対応できる体制作りが重要である。

## 1. 外来での感染対策

①呼吸器症状のある患者を早期に発見して感染対策を開始する。

まずは呼吸器症状のあるものを早期に発見し、呼吸器症状のある患者および呼吸器感染症が疑われる患者にサージカルマスクの着用を勧める。そのうえで、患者、訪問者、および職員が標準予防策を徹底する。医療スタッフは、発熱および呼吸器症状がある患者を診療する場合に飛沫感染予防策としてサージカルマスクを着用する。サージカルマスクを着用する際には、鼻および下あごまでがきちんと隠れるように着用する。

②患者に渡航歴を尋ねる

多くの新興感染症は、輸入感染症として日本国内にもたらされる。よって輸入感染症の症状として頻度の高い1)呼吸器症状、2)下痢嘔吐などの消化器症状、3)発熱源の不明な発熱、の患者においては渡航歴を尋ねることが重要である。渡航歴があれば、その渡航地で注意すべき疾患の流行がないかどうかを確かめる。もしあれば、保健所や感染症の診療に長けた医療機関に相談して、その後の対応を検討する。

③安全な診療区画および患者動線を定める

疑い患者と一般患者の接触でMERS等の感染症が拡散することを避けるため、患者およびその疑い例を可及的早い段階で発見し適切な院内感染対策を

取ることが出来るよう、仕組みを構築する。具体的には、まず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、他の患者と分ける。そして、発熱患者に病院入り口もしくは受付にて発熱のある旨を申告させる。職員は、呼吸器症状のある発熱患者を見つけたら、咳エチケットを実施するよう指導する。また咳エチケットに必要なティッシュやゴミ箱を外来に準備し提供することも重要である。疑い患者の待合室は、院内感染を防ぐために他の患者と離れて空間的に分離されたところに設置する。

## 2. 入院患者診療時の感染対策

MERS患者およびその疑似症患者の入院時には、原則として陰圧管理できる病室か換気の良い個室を使用する。陰圧管理できる病室の用意が困難な場合には、良好な換気のなされる個室（参考としては、換気回数12回毎分以上等）を使用する。

注意すべきは、エアロゾル発生の可能性のある手技を行う場合である。エアロゾル発生の可能性が考えられる場合とは挿管や用手換気、気管内吸引、心肺蘇生、気管支鏡検査、手術・剖検などである。この場合は、空気感染予防策および接触感染対策を追加する。具体的には、N95マスク、手袋、アイゴーグル、ガウンを着用する。エアロゾル発生のリスクがある場合には陰圧管理できる病室もしくは換気の良い個室にて手技を行う。

## 3. 院内での患者移動とその導線

患者の移動においては、一般患者と接触することのないように動線を確保する。患者の移動は、他の患者および医療者への曝露のリスクを最小にするため、医学的に必要な目的に限定すべきである。患者を移動させる場合や、隔離予防策を行っている部屋や区画から出てケアを受ける場合には患者にサージカルマスクを装着させる<sup>11)</sup>。感染様式が不明の感染症の可能性がある場合感染様式が判明するまでは、搬送担当の職員は適切な個人用防護具(personal protective equipment : PPE)を着用し、搬送後は手指衛生を施行する<sup>11)</sup>。

## おわりに

本邦の医療従事者の中ではこれまで輸入感染症は縁の遠いものと考えられてきた。しかし2014年からのエボラ出血熱の流行、2015年の韓国でのMERS流行は、輸入感染症は日本にいつでも持ち込まれうること、これが原因で院内感染が起り大きな社会不安に繋がりうる事が判明した。これからはこのような感染症の輸入に対しても対応を行って行くべき時代である。

## 文 献

- 1) Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012 ; **367** : 1814-20.
- 2) Bermingham A, Chand MA, Brown CS, et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012. *Euro Surveill* 2012 ; **17** : 20290.
- 3) Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, et al. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012 : epidemiological findings from a retrospective investigation. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit* 2013 ; **19** Suppl 1 : S12-8.
- 4) Middle East Respiratory Syndrome coronavirus(MERS-CoV)- Saudi Arabia, Disease outbreak news, 9 September 2015  
(<http://www.who.int/csr/don/09-september-2015-mers-saudi-arabia/en/>). 2015.
- 5) Middle East respiratory syndrome coronavirus(MERS-CoV)  
(<http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>). 2015.
- 6) Chowell G, Blumberg S, Simonsen L, Miller MA, Viboud C. Synthesizing data and models for the spread of MERS-CoV, 2013 : key role of index cases and hospital transmission. *Epidemics* 2014 ; **9** : 40-51.
- 7) Nishiura H, Miyamatsu Y, Chowell G, Saitoh M. Assessing the risk of observing multiple generations of Middle East respiratory syndrome(MERS) cases given an imported case. *Euro Surveill* 2015 ; **20**.
- 8) Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2015.
- 9) Cowling BJ, Park M, Fang VJ, Wu P, Leung GM, Wu JT. Preliminary epidemiological assessment of MERS-CoV outbreak in South Korea, May to June 2015. *Euro Surveill* 2015 ; **20** : 7-13.
- 10) 中東呼吸器症候群(MERS)・鳥インフルエンザ(H7N9)に対する院内感染対策(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/id/2186-disease-based/alphabet/hcov-emc/idsc/4853-mers-h7-hi.html>). 2014年7月25日。(Accessed 2015年1月5日にアクセス)
- 11) Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996 ; **17** : 53-80.