

鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスによる感染事例に関するリスクアセスメントと対応

平成 25 年 11 月 5 日現在

国立感染症研究所

背景

以下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、事態の展開があれば、リスクアセスメントを更新していく予定である。

疫学的所見

1) 事例の概要

- WHO の発表では、2013 年 10 月 24 日現在、中国本土および台湾から 137 例の症例が報告されており、うち 45 例が死亡、4 例が入院中で、88 例が退院している。年齢・性別が判明した 131 例では年齢中央値は 61 歳（4 歳～91 歳）、性別は女性が 31%（40 人）であった。
- 現在報告されている初発例の発症日は 2 月 19 日であり、3 月中旬までは散発的に、3 月下旬から 4 月中旬までは継続して症例の発症が報告された。4 月下旬からは症例の報告が減少し、5 月 21 日以降しばらく発症はなかったが、7 月入って 2 例の発症があった。7 月 27 日発症の症例の後途絶えていたが、10 月に入って新たに 10 月 7 日および 10 月 16 日発症の 2 例が報告されている。
- 中国本土では、症例は上海市から 1 例目が報告された後、3 月には浙江省、江蘇省、安徽省、4 月には河南省、北京市、湖南省、山東省、福建省、江西省から発症が報告され、7 月に入って新たに河北省と広東省で 1 例ずつ、10 月に入って浙江省で 2 例の発症が報告された。現時点で報告地域は中国本土 2 市 10 省となっている。症例は、浙江省（48 例）、上海市（34 例）、江蘇省（27 例）で多く報告されている。台湾からの症例は、4 月に報告された 1 例で、江蘇省に滞在し上海を経て帰国した後 3 日目に発症した。

2) 臨床情報

- 最も多くの症例数（111 例）をまとめた論文によると[1]、61%の症例が少なくとも一つの併存症を持っていた。発熱と咳が最もよく認められた症状であり、入院時には 97%の症例で肺炎を認め、両側性のすりガラス状陰影と浸潤影が最もよくみられた所見であった。71%の症例が急性呼吸促迫症候群(ARDS)を発症しており、多変量解析では併存症があることが ARDS の独立したリスク因子であった。97%の症例が抗ウイルス剤の投与を受けており、発症後 7 日目（中央値）に開始されていた。
- 中国本土からの症例報告の経緯を調査した論文によると、5 月 27 日時点で報告されていた 130 例のうち、5 例（4%）がインフルエンザ様疾患に対する病院定点サーベイラ

ンスにおいて探知された。うち 2 例が入院加療を受けたが、これら 5 例は全て軽症から中等症であったことは、報告された症例は相当数の軽症例が潜在している可能性を示唆している[2]。

- 上海の 1 医療機関における 14 例の入院加療経験をまとめた論文から、11 例の治癒症例においては、抗ウイルス剤による治療が咽頭でのウイルス量低下に関連があったと結論している。一方、抗ウイルス薬に反応が悪く体外式膜型人工肺（ECMO）導入となった 3 例のうち 2 例については、ザナミビルとオセルタミビルへの耐性を示す遺伝子変異が確認されている[3]。
- 浙江省からの 12 例の検討によると、髄液・尿・血液からは RT-PCR ではウイルスは検出されなかったが、呼吸器系検体以外に一部の症例の便からはウイルスが検出された。また、ウイルスの検出は下気道検体からのほうが、鼻咽頭スワブより感度が良いことが指摘されている[4]。
- 上気道検体に対する迅速診断キットの有効性に関しては、現在のところ信頼できる情報はない。

3) 感染源・感染経路

- 浙江省湖州市の症例 12 例についての詳細な調査では、すべて発症前に家禽との接触歴があること、症例が訪れた市場の環境サンプルで鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルス遺伝子が陽性であったことなどから、家禽が感染源となった可能性があると推察している[5]。
- 症例 130 例の検討では、75%の症例に発症日前 14 日以内の家禽との接触歴があり、また鳥への曝露から発症までの推定潜伏期の中央値は 3.1 日（95%信頼区間：2.6-3.6）であった[6]。
- 浙江省で 2013 年 4～5 月に実施された鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスに対する血清 HI 抗体価の調査において、一般の健常人ではほとんどが抗体陰性であったが、家禽市場で働く健常人の 6%(25/396)に抗体陽性者が認められ、家禽市場の従業者で不顕性感染が起きていることが示唆されている[7]。
- 確定例に対する接触者調査からはいくつかの家族内クラスターにおいて[8,9]、限定的なヒト-ヒト感染が確認されており、その曝露から発症まで潜伏期は 6-7 日であった[9]。

4) 環境調査

中国においては、5 月 22 日現在、899,758 検体が検査され、1 市 8 省（上海市、安徽省、浙江省、江蘇省、河南省、山東省、広東省、江西省、福建省）の生鳥市場、南京市の野生の鳩、江蘇省の伝書鳩農場から採取された 53 検体で鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスが検出された（中国農業部公表）。

5) 日本における調査

- 日本のさまざまな年齢層の 500 人の血清検査では、A/Anhui/1/2013 に対する特異抗体を保有していない[10]。

- 日本の環境省が4月下旬から5月上旬にかけて、シギ・チドリ類が飛来する国内の干潟、サギ類の集団繁殖地等において野鳥の調査を実施した結果、7か所から計338検体が採取されたが、鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルスは確認されなかった。

ウイルス学的所見

- 当該ウイルスは少なくとも3種類の異なる鳥インフルエンザウイルスの遺伝子交雑体であると考えられる[11,12]。
- ヒト分離ウイルス15株は遺伝子系統樹解析の結果から互いに非常に類似していた。しかし、そのうちの1株(A/Shanghai/1/2013)は、塩基配列上では他の14株とは区別され、共通の祖先から分岐した別系統の近縁ウイルスが同時期に伝播していたことが示された。
- 上海市、江蘇省、浙江省のハト、ニワトリおよび環境からの分離ウイルス7株の遺伝子系統樹解析の結果からは、上記ヒト分離ウイルスのうちの上記14株と類似性が高く、同系統のウイルスと考えられる。しかし、鳥とヒトのウイルス株の間には明らかに異なる塩基配列もあり、今回報告された鳥分離ウイルスが今回報告された患者に直接に感染したものであるとは考えにくい。
- ヒト分離ウイルス15株の全てのHA遺伝子は、ヒト型のレセプターへの結合能を上昇させる変異を有しており、このことは *in vitro* のレセプター結合実験でも確認された[10,13,14]。しかし、これら分離株は、トリ型レセプターへの結合能も併せて保持しているため[10,13,14]、まだ継続的にヒト-ヒト間で感染伝播するまでにはヒト型に馴化していないと判断される。しかし、追加の変異によってその能力を獲得する可能性があるため、パンデミックを起こす可能性については、鳥インフルエンザウイルスA(H5N1)よりも高いと推定される。
- PB2 遺伝子を解析したヒト分離ウイルス11株のすべてに、RNAポリメラーゼの最適温度を鳥の体温(41℃)から哺乳類の上気道温度(34℃)に低下させる変異が観察された。
- ヒト気管支上皮細胞を用いたウイルス増殖実験から、ヒト分離ウイルスは鳥分離ウイルスより33℃での増殖性が高く[10]、これらの株については、ヒト上気道に感染しやすく、また増殖しやすいように変化していることが確認された。
- 鳥、環境からの分離ウイルス7株のHA遺伝子の解析では、1株を除きヒト型のレセプターへの結合能が上昇していたが、PB2 遺伝子配列が公開されたウイルス5株のすべてについてはRNAポリメラーゼの最適温度を低下させる変異は観察されなかった[15]。
- ヒト分離ウイルス15株および鳥、環境からの分離ウイルス7株、合計22株の遺伝子解析の結果からは、鳥に対して高病原性を示す遺伝的マーカーの変異は見られず、ニワトリやウズラなど家禽への感染実験でも低病原性であることが確認された[10]。またブタへの感染実験においても不顕性感染であることが確認され[10]、この系統のウイルスがこれらの哺乳動物の間で症状を示さずに伝播され、ヒトへの感染源になる可能性

が示唆された。

- NA 遺伝子の塩基配列からは、ヒト分離株のうちの 1 株 A/Shanghai/1/2013 が、抗インフルエンザ薬のオセルタミビル、ペラミビルおよびザナミビルに対する耐性変異 (R292K) をもつことが指摘されていたが[12]、詳細な遺伝子解析やクローニング実験から耐性株と感受性野生株との混合ウイルスであることが確認された[10,16]。酵素活性測定結果では、この混合ウイルスは野生株が 30-40%含まれていたためにオセルタミビル、ザナミビルには感受性を示したが[10,16]純化した耐性変異株はこれら抗ウイルス薬に強い耐性を示すことが確認された。臨床分離株では混合ウイルスとして回収される場合が多く、耐性株が見落とされる可能性がある。台湾のヒト分離ウイルスも耐性変異株と感受性野生株の混合ウイルスで、オセルタミビルに感受性が低下していた[17]。
- M 遺伝子については、解析した全てのウイルスが、アマンタジン、リマンタジンに対して耐性であると判断された[12]。
- ヒト由来株の A/Anhui/1/2013 (以下 Anhui/1) , A/Shanghai/1/2013 のウイルス学的解析において、Anhui/1 株はフェレットでの気道飛沫による感染伝播が 3 匹中 1 匹に確認[10]。飛沫による感染伝播効率は季節性インフルエンザウイルスほどは高くないが[18,15]、追加の変異によって効率よく伝播するように変化する可能性があり、注意を要する。
- マウス感染実験では、H7、H9 亜型トリ由来インフルエンザウイルスよりもある程度病原性が強いことが確認された[10,18]。

[補足] 鳥インフルエンザ A (H7N9) ウイルスにおける複数のアミノ酸の特徴

H7N9-table130521

左の表は、中国で 2013 年 2~4 月にかけて検出された新種の鳥インフルエンザ A (H7N9) ウイルスのウイルスタンパク質におけるアミノ酸の特徴である。全長ゲノム配列が同定されたヒト由来の 15 株とトリ・環境由来の 7 株について、PB1, PB2, HA, NA, M1, M2, NS1 の 7 種類のタンパク質で判明している宿主適合性・受容体結合性・病原性・抗ウイルス剤感受性に関わるアミノ酸変異を示した。表中のアミノ酸は一文字表記、特に注目すべき変異については太字で記すとともに赤線で囲い、表下部にその置換パターンを明記した。提供: 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター (図をクリックすると PDF ファイルがダウンロードできます)

日本国内の対応

指定感染症：「鳥インフルエンザ（H7N9）を指定感染症として定める等の政令」（平成25年政令第129号）、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行令の一部を改正する政令」（平成25年政令第130号）、「検疫法施行令の一部を改正する政令」（平成25年政令第131号）等が4月26日に公布された。それに伴い、5月2日付の厚生労働省通知により、38℃以上の発熱及び急性呼吸器症状があり、症状や所見、渡航歴、接触歴等から鳥インフルエンザ A（H7N9）が疑われると判断した場合、保健所への情報提供を行い、保健所との相談の上、検体採取（喀痰、咽頭拭い液等）を行うこととなった。

リスクアセスメントと今後の対応

- 5月初めに流行地域の鳥市場を閉鎖した後は、新たな患者発生は大幅に減少しているが、感染源と推定されるニワトリを処分した効果なのか、夏季に向かい、インフルエンザの活動が低下する季節的要因なのかは不明である。中国からは、直近で浙江省から2例の患者報告があったことから、冬季にかけて鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルス感染症の流行が再び活発になる可能性も否定できず、引き続き中国における患者発生状況および国内への患者の流入の可能性を注視する必要がある。
- 鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルス感染症の病態については、軽症例が潜在している可能性も示唆されており、今後の中国における調査研究の進展に注意を払うべきである。
- 家禽が主な感染源であるというエビデンスがいくつか報告されているが、結論は得られていない。
- 限定的なヒト-ヒト感染が起こっていると指摘されていることから、国内に入国した感染者から家族内などで二次感染が起こりえることを考慮する。
- 国内の医療機関で鳥インフルエンザ A(H7N9) 疑い患者が発生した場合には、保健所は医療機関と密接に連携し、その標準的対応フローに従い、疑い患者から採取した検体を地方衛生研究所へ搬入する。その際、臨床症状に応じて下気道からの検体採取を考慮する。
- 感染研は「鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルス感染症に関する臨床情報のまとめ：臨床像・検査診断・治療・予防投薬」を4月26日に「鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルス感染症に対する院内感染対策」を5月17日に、「鳥インフルエンザ A(H7N9) 患者搬送における感染対策」を7月16日に、感染研ホームページに掲載しているところであるが、今後も WHO、中国等からの情報に基づき、正確な情報を提供していく。
- 鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルスのノイラミニダーゼ阻害剤への感受性は、マウス感染実験では、Anhui/1 株は pandemic H1N1 2009 ウイルスと比較して、ノイラミニ

ダーゼ阻害剤治療に対する感受性が劣るという結果も得られている[10]。今後も中国から出される情報を注視していくとともに、日本で症例が出た場合に備えて有効な治療法に関する情報を集めていく。

- 現時点で、効率的なヒト-ヒト感染は確認できていないが、Anhui/1 株が、フェレット伝播モデルにおいてある程度の飛沫感染伝播が起こることが確認され、またヒト型レセプターへの結合能およびヒト上気道の温度で効率よく増殖することが確認されたことから、本ウイルスが哺乳類への適応性を高めていることが示めされている。従って、残り数カ所の遺伝子変異が生じるとパンデミックを起こす可能性は否定できない。厚生労働省・感染研は適時のリスク評価にもとづいて、パンデミックへの対応強化を行っていく。

参考文献

1. Gao H-N, Lu H-Z, Cao B, et al. Clinical Findings in 111 Cases of Influenza A (H7N9) Virus Infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1305-22. doi:10.1056/NEJMoa130047004.
2. Ip DKM, Liao Q, Wu P, et al. Detection of mild to moderate influenza A/H7N9 infection by China's national sentinel surveillance system for influenza-like illness: case series. *BMJ* 2013; 346: f3693.
3. Hu Y, Lu S, Song Z, et al. Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance. *Lancet* 2013. doi:10.1016/S0140-6736(13)61125-3.
4. Yu L, Wang Z, Chen Y, et al. Clinical, virological, and histopathological manifestations of fatal human infections by avian influenza A(H7N9) virus. *Clin Infect Dis* 2013. doi:10.1093/cid/cit541.
5. Han J, Jin M, Zhang P, et al. Epidemiological link between exposure to poultry and all influenza A(H7N9) confirmed cases in Huzhou city, China, March to May 2013. *Euro surveill* 2013; 18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725866>
6. Cowling BJ, Jin L, Lau EHY, et al. Comparative epidemiology of human infections with avian influenza A H7N9 and H5N1 viruses in China: a population-based study of laboratory-confirmed cases. *Lancet* 2013; 382: 129-37.
7. Yang S, Chen Y, Cui D, et al. Avian-origin H7N9 virus infection in H7N9-affected areas of China: a serological study. *J Infect Dis* 2013. doi:10.1093/infdis/jit224.
8. Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Preliminary Report: Epidemiology of the Avian Influenza A (H7N9) Outbreak in China. *N Engl J Med* 2013. doi:10.1056/NEJMoa1304617.
9. Qi X, Qian Y-H, Bao C-J, et al. Probable person to person transmission of novel avian influenza A (H7N9) virus in Eastern China, 2013: epidemiological investigation. *BMJ* 2013; 347: f4752.

10. Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, et al. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature* 2013. doi:10.1038/nature12392.
11. Lam TT, Wang J, Shen Y, et al. The genesis and source of the H7N9 influenza viruses causing human infections in China. *Nature* 2013. doi:10.1038/nature12515
12. Kageyama T, Fujisaki S, Takashita E, et al. Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013. *Euro Surveill* 2013; 18:20453-68
13. Xiong X, Martin S, Haire LF, et al. Receptor binding by an H7N9 influenza virus from humans. *Nature* 2013. doi:10.1038/nature12372
14. Tharakaraman K, Jayaraman A, Raman R, et al. Glycan receptor binding of the influenza A virus H7N9 hemagglutinin. *Cell* 2013; 153: 1-8.
15. Belser JA, Gustin KM, Pearce MB, et al. Pathogenesis and transmission of avian influenza A(H7N9) virus in ferrets and mice. *Nature* 2013; doi: 10.1038/nature 12391.
16. Yen H, McKimm-Breschkin JL, Choy K, et al. Resistance to neuraminidase inhibitors conferred by an R292K mutation in a human influenza virus H7N9 isolate can be masked by a mixed R/K viral population. *Mbio* 2013; 4 e00396-13; 1-8.
17. Lin PH, Chao TL, Kuo SW, et al. Virological, serological, and anti-viral studies of an imported human case of avian-influenza A [H7N9] virus in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2013 Sep 27. [Epub ahead of print]
18. Richard M, Schrauwen EJA, Graaf MD, et al. Limited airborne transmission of H7N9 influenza A virus between ferrets. *Nature* 2013. doi: 10.1038/nature12476.

MERS コロナウイルスによる感染事例に関するリスクアセスメントと対応

2013 年 11 月 5 日

国立感染症研究所

背景

以下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、新たな情報により内容を更新していかなければならない。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。なお、症例情報は、基本的には世界保健機関（WHO）からの公式情報を使用してまとめた。

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、中東地域に居住ないし渡航歴・接触歴のある者において、このウイルスによる重症呼吸器疾患の症例が継続的に報告され、限定的なヒト-ヒト感染も確認されている。

疫学的所見

- 2013 年 10 月 31 日までに、ヒト感染の確定症例 149 名（死亡 63 名：致命率 42%）が WHO に報告された。中東地域からの報告症例数は 138 名であり、サウジアラビアの 124 名が大多数を占め、他にヨルダン、カタール、アラブ首長国連邦、オマーンにて症例が認められた。中東地域以外では欧州（英国、フランス、ドイツ、イタリア）および地中海沿岸部（チュニジア）にて症例が認められたが、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つた。
- 一部の症例でヒト-ヒト人感染が疑われている以外は、感染源や感染経路は判明していない。
- 性別は男性が 63%（性別の報告された 139 名中 87 名）、年齢は 2 歳から 94 歳（年齢の報告された 136 例の情報、中央値 53.5 歳）であつた。情報が得られた範囲では、症例の 54%（80 例）が併存症（糖尿病、がん、慢性心肺疾患・腎疾患など）を持っていた。
- 臨床症状に関して、呼吸器症状は軽症から重症なものまで多様であり、急性呼吸促迫症候群（ARDS）を来す症例もある。下痢を伴うことが多く、腎不全や播種性血管内凝固症候群（DIC）などの合併例も報告されている。

- 2012 年 3 月にヨルダンの医療機関で集団発生事例が発生していたことも明らかになっている（確定症例 2 名と疑い症例 11 名、うち 10 名は医療従事者）。

※ 学術論文から得られた疫学情報

- 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[1]。
- イギリスにおいて 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[2]。
- 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）、入院前のみに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[3]。
- 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、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[4]。
- 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% CI 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 (0.54-1.13)であり、MERS の R_0 はこれより低く、パンデミックは起こしがたいと推察されている[5]。

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) と減少傾向にある。また、18 例(14%)の無症候あるいは軽症例が報告されている[6]。

※ 学術論文から得られたウイルス学的情報

感染源となる可能性がある動物に関する検討

- サウジアラビアにおけるコウモリの調査で、コウモリからの MERS-CoV 検出率は低かったが、一個体のコウモリから検出されたウイルスの塩基配列が、サウジアラビアの初発例由来のウイルス遺伝子と 100%相同であった[7]。
- 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[8]。箇の結果から、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る。

ヒトからの分離ウイルスについての検討

- 21 例のヒト MERS 症例についてのフルゲノム解析の結果, Ryadh においては、3 つの明確に区分されるゲノムタイプが存在しており、持続的なヒト→ヒト感染が起こっている状況ではないと考えられる。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は、2 つ以上のウイルスが入ってきていることがわかった[9]。
- MERS-CoV の細胞表面のレセプターは、dipeptidyl peptidase 4(DPP4, CD 26)であり、哺乳類におけるこのレセプターの分布は、肺と腎に病原性があるというこのウイルス感染症の特徴に合致したものであった [10]。

WHO による対応

- 症例定義の発出(7 月 3 日改訂)。

http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case_definition/en/index.html

- サーベイランスガイダンスの発出(6 月 27 日改訂)。

http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/InterimRevisedSurveillanceRecommendations_nCoVInfection_27Jun13.pdf

6 月 27 日に発出された改訂されたサーベイランスガイダンスでは、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。

- 症例調査ガイダンスの発出。

http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_investigation_guideline_Jul13.pdf

- バイオリスクマネジメントのガイダンスの発出。

http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/Biosafety_InterimRecommendations_NovelCoronavirus_19Feb13.pdf

- 医療機関における、感染予防・コントロールのガイダンスの発出。

http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/IPCnCoVguidance_06May13.pdf

- 治療に関するガイダンスの発出。

http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/InterimGuidance_ClinicalManagement_NovelCoronavirus_11Feb13u.pdf

- 症例対象研究に関するプロトコルの作成と共有 (7 月 3 日改訂)。

http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERSCoVCaseControlStudyPotentialRiskFactors_03Jul13.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/>

- 国際保健規則（IHR）に基づく対応：緊急委員会の開催（第一回 7 月 9 日、第二回 7 月 17 日、第三回 9 月 25 日）

現時点では「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、継続した監視、感染防止策、渡航に関する勧告、リスクコミュニケーション、研究、IHR に基づく通告の徹底が重要であると確認。

- サウジアラビアへの巡礼者向けの暫定的な渡航時の助言（7 月 25 日発出）

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。

<http://www.who.int/ith/updates/20130725/en/index.html>

- 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（8 月 8 日発出）

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

- 実験室診断に関する暫定的な提言（9 月発出）

http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_Lab_recos_16_Sept_2013.pdf

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、さらに成田・関西の両国際空港の検疫所、計 74 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するようにとの通知が出されている。その後 2012 年 11 月 30 日付で症例定義が、発症前 10 日以内にアラビア半島またはその周辺国に渡航または居住していた者と変更されている。2013 年 5 月 24 日には、MERS-CoV による感染症疑い患者が発生した場合の標準的対応フローが厚生労働省から自治体等に向けて発出された。
- 感染研は WHO 等からの情報の翻訳をし、ウェブサイトを通じて情報提供している。

リスクアセスメントと今後の対応

- 現時点で、医療機関内や家族間などにおいて、限定的なウイルス伝播が確認されている。医療従事者における感染事例が確認されているが、感染様式については明らかになっていない。

- 感染が市中へ急速に拡大しているという疫学的所見はなく、ヒトーヒト感染は限定的と考えられている。また、ヒトから分離されたウイルスのゲノム解析の所見もこれを示唆する所見である。
- 一部のクラスターはあるものの、中東の比較的広い地域において散発的に患者が発生しており、その感染源は依然として不明である。コロナウイルスの特性から、自然宿主とは別にヒトに感染を起こしている中間宿主が存在する可能性が指摘されている。ヒトから検出されている MERS-CoV はコウモリと共通のウイルス祖先を持つウイルスである可能性も示唆されているが、確定的な所見はない。ラクダにおける抗体陽性の所見も、直接的な MERS-CoV の感染を証明するものではない。
- 報告された症例の約半数が死亡の転帰をとっているが、新たな感染症が出現した際には最も重症な症例から発見される傾向にあり、不顕性感染者や軽症例がつかめていない可能性がある。症例との接触歴から探知された症例の解析をすることにより、MERS の真の病態像や重症度に近づいてくる可能性もあるが、現時点では、依然限定的な情報が得られているのみである。
- 昨年 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が、現時点では、中東外ではヨーロッパとチュニジアにおいて帰国者（輸入例）とその接触者感染が少数確認されているのみである。
- 日本においても、今後、中東からの輸入例が探知される可能性はありうると考え、関係機関は海外での発生状況などの情報に注意し、国内において輸入例が発見された際には院内感染対策等に細心の注意を払う必要がある。

参考文献

1. 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]
2. 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. Euro Surveill. 2013 Mar 14;18(11):20427.
3. 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.
4. 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

5. 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
6. Penttinen PM, Kaasik-Aaslav K, Friaux A, Donachie A, Sudre B, Amato-Gauci AJ, Memish ZA, Coulombier D. Taking stock of the first 133 MERS coronavirus cases globally – Is the epidemic changing? . *Euro Surveill*. 2013;18(39):pii=20596.
7. Memish ZA, Mishra N, Olival KJ et al; Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Bats, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*. DOI: 10.3201/eid1911.131172
8. 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.
9. Cotton 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.
10. Raj VS, Mou H, Smits SL et al; Depeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus- EMC. *Nature*. 2013 March 14 495: 251-4