

平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
統括研究報告書

**中東呼吸器症候群（MERS）等の新興・再興呼吸器感染症への
臨床対応法開発のための研究**

研究代表者 大曲 貴夫 国際医療研究センター国際感染症センターセンター長

研究分担者：

賀来 満夫（東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座 感染制御・検査診断学分野）

松井 珠乃（国立感染症研究所 感染症疫学センター）

林 淑郎（亀田総合病院）

研究要旨

中東呼吸器症候群(MERS)は新規コロナウイルスによる感染症であり、中東でサウジアラビアを中心に流行が継続し、平成 27 年には韓国でアウトブレイクが発生している。MERS は本邦では未経験で知見の蓄積が不十分であるため、国内アウトブレイクは国民の健康の脅威となるのみならず国家危機管理上の問題となる。本研究はこのような背景を踏まえて、MERS 等の新興再興呼吸器感染症への臨床対応法開発を目的として行われた。

本研究では MERS および疑似症の診療支援体制を構築し、実際に MERS 疑似症の発生した医療機関への専門家 2 名を派遣した。また MERS 発生時に特定感染症指定医療機関で疫学調査を行う体制を整備し、抗ウイルス治療指針を作成した。MERS 患者の回復者血漿の採取・保存・検査・投与の体制を整備した。また二種指定医療機関の準備状況について調査を行い、その準備状況が必ずしも十分ではないことを明らかにした。MERS の感染症対策について「中東呼吸器症候群 (MERS) 等の新興再興呼吸器感染症発生時の感染防止対策指針」を作成した。

新興再興感染症に多角的かつ連携的に対応する体制を敷くため、行政部門、医療機関だけでなく、バイオセキュリティの専門家も含めた連携の枠組みの構築が必要である。今後は新興再興感染症対応時の治験等の枠組み作り、感染症指定医療機関および一般医療機関での診療体制及び感染防止対策の整備、複数自治体にまたがった接触者調査などの公衆衛生対応の枠組み作り、アウトブレイク発生時の医療機関間および保健所や都道府県間での連携体制づくりが必要である。

A. 研究目的

中東呼吸器症候群(MERS)は新規コロナウイルスによる感染症であり、中東でサウジアラビアを中心に流行が継続し、平成 27 年には韓国で 1 例の輸入例を発端としたアウトブレイクが発生している。MERS は本邦では未経験であり、臨床像・診断法・治療法、および感染防止対策は知見の蓄積が不十分である。韓国でのアウトブレイクは MERS が発生し拡散すれば、国民の健康の脅威となるのみならず国家危機管理上の問題となる事が明らかとなった。よって本邦における

MERS 対策のために知見を集積し、成果を日本国内で広く共有することが必要である

また今後同様の MERS はが起り得ることや、感染防止対策は他の呼吸器疾患にも応用可能であるため、MERS のみならず今後発生する輸入呼吸器感染症・新興再興呼吸器感染症にも応用可能な対策の準備が必要である。本研究は股音背景を踏まえて、MERS 等の新興再興呼吸器感染症への臨床対応法開発を目的として行われた。

(1) 本邦における MERS の治療方法を確立する。

- (2) 本邦における MERS の感染防止対策を確立する。
- (3) 本邦の一般医療機関および感染症指定医療機関での MERS 診療体制構築を促進する。
- (4) 本邦での MERS および疑似症発生時に専門家チームの派遣により本邦の医療者を直接に支援する。
- (5) 本邦での MERS 発生時の公衆衛生対応に必要な知見を得る。

B. 研究方法

① MERS コロナウイルス感染症の疫学研究・治療臨床試験

既に海外において作成された複数の MERS-CoV 治療ガイドラインの検討を行い、日本国内における各特異的な抗ウイルス治療が施行できる可能性に関して検討した。海外ガイドライン作成後に新たに発表された文献に関しては、PubMed における文献検索を行い、検討に加えた。

多施設前向き観察試験に関しては、世界標準的な臨床情報収集に耐えられるよう、ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) / WHO による重症新興感染症の臨床像に関する研究プロトコール」(バージョン 3.0)を参考に作成した。

② MERS 回復者血漿の採取・保存・使用に関する検討

血液製剤・血漿採取についての専門家である国立感染症研究所血液・安全性研究部 瀨口 功氏、日本赤十字社血液事業本部 中央血液研究所 佐竹正博氏に回復者血漿の採取・保存・投与の方法につ

いてインタビューを行い、実際に回復者血漿治療を行うに当たって本邦に於いて準備すべき事項および課題の抽出を行った

③ 第二種感染症指定医療機関 視察

第二種感染症指定医療機関合計 7 施設に対して視察を行った。救急外来、感染症病棟までの導線、感染症病棟および病床、集中治療室を巡回し、その後感染管理看護師を含む感染対策責任者にアンケートシート(添付)を用いて質疑を行った。

④ MERS 感染予防対策に関する研究

「中東呼吸器症候群(MERS)等の新興再興呼吸器感染症発生時の感染防止対策指針」(以下、MERS 感染防止対策指針とする)を作成するため、具体的な項目の設定、チーム編成を行った。指針作成に当たっては、「MERS 感染予防のための暫定的ガイダンス」(日本環境感染学会)を参照することとした。

⑤ 中東呼吸器症候群症例の接触者のモニタリングツールについての検討

2016 年 11 月 17 日にワークショップを開催し、参加者それぞれの立場から、MERS 国内発生時を想定した場合の現場の抱える問題点とともに、各ツールの利便性・汎用性・課題について意見を収集した。

⑥ サウジアラビア視察報告

同国の MERS 指定医療機関を訪問し、感染対策を中心に視察、情報収集を行った。

⑦ MERS 疑い症例対応の際のコミュニケーションの課題とその検討

MERS をうたがう事例への対応につい

て、関係した医療従事者および行政担当者から聞き取りを行い、コミュニケーション上の課題を整理した。

(倫理面への配慮)

該当せず。

C. 研究結果

① MERS コロナウイルス感染症の疫学研究・治療臨床試験

抗ウイルス治療の推奨対象としては、重症化のリスク（高齢者、基礎疾患、両側性肺炎）を有する症例に加え、急速な呼吸不全の発現の可能性があることから MERS-CoV 感染が確認された患者および強く疑われる患者で症状または胸部 X 線検査で肺浸潤影が認められる例と考えられた。また、診断後できるだけ速やかに抗ウイルス薬投与を行うことが重要である。また、MERS 患者に対するステロイドや免疫グロブリン製剤の投与は、一般的には推奨されない。MERS-CoV 感染に対する現時点での特異的治療としては、MERS-CoV 抗体を含む回復期血漿、インターフェロンおよびロピナビル・リトナビルが推奨され、併用療法としては I 型インターフェロンに加えたロピナビル・リトナビルの投与の検討が推奨される。現在までの報告結果に基づき、MERS-CoV 感染患者では通常、10～14 日間の抗ウイルス治療を考慮するが個々の患者における最適な投与期間は患者の状態により判断する。

国内での MERS-CoV 感染患者を対象にした多施設前向き観察試験である「MERS(中東呼吸器症候群)に関する臨床疫学的評価」は各施設での倫理承認を

受け 2016 年 7 月より症例登録を開始している。国内での MERS-CoV 感染患者の発生が現時点まででないため、2017 年 2 月末時点での症例登録はないが、今後対象患者発生時には症例登録を施行する予定である。

② MERS 回復者血漿の採取・保存・使用に関する検討

(ア) 海外からの回復者血漿の輸入および使用について

海外からの血液製剤の輸入には日本赤十字社は関与しない。血液製剤の輸入は病院や団体ではなく医師個人の名義で申請することになる。輸入した血漿を日本赤十字社で保存することは出来ないため、病院で保存することになる。製剤の感染性については Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) の世界的な流行時もウイルス血症は証明されなかったため、関する SARS の文献を検討すれば、ウイルスが入っている可能性は極めて低いと示せる可能性が高いことがわかった。

(イ) 日本国内での MERS 回復者からの血漿採取・保存

回復者から日赤の業務として「献血として」採取することはできないため、病院内で採血・保存を行う方が現実的である。感染性がないことを示すことは必要であり、供血者の梅毒、HBV、HCV、HIV などは調べておくべきだろう。血液製剤の PCR を行うかどうかについては輸血を施行する医師の判断

で良いと考えられる。・ 病院内で採血して血漿を精製するには、大型分離器とフリーザーがあれば可能である。

③ 第二種感染症指定医療機関 視察

合計7施設の視察を行ったが、3施設において感染症専門医が不在であり、診療に当たる医師数も十分とは言えない状況であった。またMERS患者が重症化した場合に血液透析などの高度集中治療に対応できる医療機関は1施設のみであった。

④ MERS 感染予防対策に関する研究

MERS 感染防止対策指針の作成を行った。媒体は全30ページからなる冊子体とし、さらに、広く活用することができるように、研究分担者が所属する大学のホームページなどでPDF版を公開する準備を行った

⑤ 中東呼吸器症候群症例の接触者のモニタリングツールについての検討

国内発生を想定した場合の現場の抱える問題点とともに、接触者調査のための各ツールの利便性・汎用性・課題について自治体等の関係者から意見を収集した。そのなかで以下の4項目について検討を行った。

Q1：MERS アウトブレイク時に接触者の健康調査を行うにあたっての課題。

Q2：①ツール別の長所・短所、②ツール別利便性評価、③小規模時とアウトブレイク時で変化する各ツールの実用性、④運用方法別評価

Q3：患者行動歴の情報周知（公表）における課題。

Q4：今後の優先すべき活動。

この結果、ツール毎に特徴と問題があり、使用する施設や対象者の数によって有用性が異なることが議論され、複数のツールを準備し、条件に応じた組み合わせを検討することが必要となるのではないかと推論された

⑥ サウジアラビア視察報告

2つのMERS指定病院での関係者からの聞き取りおよび視察の結果、2014年の大規模な院内感染の発生の反省と世界保健機構(WHO)からの提言をふまえ、国としての取組を強化したことが主な契機だったことがわかった。具体的には、症例定義、IPCのガイドラインなどもWHOのものに沿って対策を実施するようになったこと、院内感染対策は、国外からの専門家による院内スタッフへの教育・啓発や訓練を定期的にするようになったこと、それによりスタッフのMERSに関する認識が向上し、予防に関する意識があがったこと、外来でのトリアージの際のコホーティングなども、インフラとともに整えたこと、などが挙げられた。

⑦ MERS 疑い症例対応の際のコミュニケーションの課題とその検討

(ア)患者が必要とする医療の提供：問診、診察、検査、処方、心理的サポートは適切に行われた。

(イ)第三者、医療従事者への2次感染リスク発生予防：患者の理解、指示の順守、医療機関の初動体制により曝露リスクも発生しなかった。

(ウ)誤った情報や過剰反応による混乱：従来想定していた对患者への偏見や阻害ではなく、支払いの段

階での混乱が生じた。

D. 考察

① MERS コロナウイルス感染症の疫学研究・治療臨床試験

MERS-CoV に対する抗ウイルス治療に関しては、日本国内で入手が可能な薬剤であっても適応外使用となる。このため、各医療施設ごとに適応外使用に関する手続きを行う必要がある。本研究班では、MERS-CoV 感染患者発生時に抗ウイルス治療に関する安全性や有効性、臨床経過といった貴重な知見を効率的かつ網羅的に収集するため、多施設前向き観察試験の速やかな立ち上げを行った。

新興・再興感染症に対する治療を行う際の研究の枠組みや未承認薬使用、既承認薬の適応外使用については国内にて明確な基準や指針がない。新興・再興感染症に対する治療に関する研究および医師主導治験の枠組、未承認薬使用、および既承認薬の適応外使用について、事態発生時に迅速に対応可能とするため検討が必要である。

② MERS 回復者血漿の採取・保存・使用に関する検討

MERS 患者の回復者血漿の採取・保存・検査・投与の体制を整備した。回復者血漿による治療の枠組みは、他の新興感染症にも応用可能である。今後の課題として、①輸入ルートの確立、②回復者からの血漿採取・保存・投与体制の確立、の2点が挙げられる。①については発生国との直接の交渉が必要であり、②については血漿採取や投与のプロトコールの確立が必要である。

③ 第二種感染症指定医療機関 視察

2 種感染症指定医療機関の施設設備および人的資源のばらつきを鑑みれば、我が国でも 2 種感染症指定医療機関も「診断のみを目的とした医療機関(以下 アセスメントセンター)」と「診断・治療まで行う医療機関(以下 トリートメントセンター)」の2つに機能を分けた方がより現実的ではないかと考えられた。すなわち、第2種感染症指定医療機関のうち大部分を主に疑似症患者の診断までを役割とするアセスメントセンターに割り当て、施設設備や人的資源の整った一部の2種感染症指定医療機関(各都道府県に1~数カ所程度)を疑似症患者の診断から治療までを行い重症患者の集中治療にも対応するトリートメントセンターに割り当てることを提案する。

医療施設間の人的交流をより円滑に行うためのシステム作り：集中治療専門医を含む、様々な領域の専門医および各種医療職で組織された医療支援チームを作り、医療機関を支援することも必要である。

④ MERS 感染予防対策に関する研究

MERS の感染症対策をより確実に実践していくために実際の場面での具体的な対策を重視した「中東呼吸器症候群(MERS)等の新興再興呼吸器感染症発生時の感染防止対策指針」を作成した。感染症対策の専門家が不在のクリニックや中小病院を広く対象とする対策のあり方を示した

日常的に我々の周辺で発生する感染症であっても MERS をふくむ新興・再興

感染症であっても、感染防止対策では、「複数の感染対策を組み合わせ、リスクを下げていく」という考え方を十分に理解し、その上で、マスクの着用、流水と石けんによる手洗いといった基本的かつ有用な感染防止対策正しく理解し、正しく実践できることが強く求められる。医療従事者を対象として今年度作成した MERS 感染防止対策指針においても同様に、感染防止対策の基本に重点を置き、正しい方法で確実に実施することができるように全般にイラストを多用し、具体的な手法を示した。

パンフレットや DVD、今年度作成した指針により基本的な感染予防の方法を伝えていくことは意義があると考えられる。そのため、これらの資材は東北感染症危機管理ネットワークで公開する予定である。今後、これらの資材がさらに広く活用されるように facebook などの SNS を活用することも合わせて検討する。

⑤ 中東呼吸器症候群症例の接触者のモニタリングツールについての検討

接触者調査ツールとして提案した「CTI」、「Fax/OCR」、「アプリケーション」は、多数の対象者の健康観察を行う上では、統一化された情報収集、観察者の負担軽減という点での、潜在的な有用性は理解できたが、国内においては、MERS のような新興感染症でありかつ致死率が高い疾患の接触者調査の経験がないこともあり、現実的な議論に落としこむことはできなかった。

ただし、ツール毎に特徴と問題があり、使用する施設や対象者の数によって有

用性が異なることが議論され、複数のツールを準備し、条件に応じた組み合わせを検討することが必要となるのではないかと推論された。

本ワークショップでは情報収集に主眼をおいて開催したが、収集後には情報公開が課題として存在することが、参加者より提案された。多数の対象者に健康観察を行うには、その必要性を社会に対して説明することが求められ、情報を集めた際には自治体間での共有や、その一部を公開することが求められる。このように情報管理やリスクコミュニケーションは課題の一つであり、その内容は具体的に検討しておく必要性が高いと思われる。

さらに MERS は社会的インパクトが大きく、また、複数の自治体にまたがる事案も想定されることから、国と自治体間での行政対応の役割分担について平時に検討し、明文化しておくことが、事案発生時の適切な対応遂行に寄与するものと考えられる。具体的には接触者調査における自治体枠を超えた人材の補充・応援体制の構築が必要である。公衆衛生対策目的での行動歴の収集方法、またその公表方法に関して国内で議論を深めておく必要がある

接触者調査に使用するツール開発は一定の費用と専門家・部門を準備する必要があり、行政サイドの検討も必要である。

⑥ サウジアラビア視察報告

2つの医療機関で、複数の関係者から「2014年からこれまでに大きく改善されたこと」として挙げられたのは、①政

府の MERS 対策への取り組みかた (political will, commitment)、②MERS の発生状況に関する情報の透明化、であった。①に関しては、MERS の症例定義には明記されていなかったラクダとの接触歴が、最近 (1 年前頃) は明記されるようになったことにも端的に表れている。潤沢な予算を用いて病院施設の整備も行われていたが、これらの医療インフラの整備に関しては日本が参考にできる点は少ないかもしれない。②に関連することとして、「医療従事者を含む国民への迅速な情報提供、啓発活動によって MERS に関する意識向上がすすみ、それも院内感染の防止に大きく貢献している」、という意見には我が国にも参考にできる点があると思われる。行われた啓発活動は決して新しいものではないが、国民の関心が高まっている時に、不安・誤解を防ぐことや、国民の関心に焦点をあてた内容の継続的な配信など、リスクコミュニケーションを含め、情報発信の媒体、タイミング、コンテンツを戦略的に考えることが重要と思われた。

⑦ MERS 疑い症例対応の際のコミュニケーションの課題とその検討

実際の健康上のリスクは回避できたが、対策に関わる関係者間での情報共有や信頼の確立には課題があることが把握された。特に支払いについて当該患者や医療現場に負荷の発生を回避するためには保健所・自治体・医療機関共通の問題認識が必要である。今後の研修における学習項目として設定する必要がある。

⑧ 今後の課題と提言

- (ア) 新興再興感染症に多角的かつ連携的に対応する体制を敷くため、行政部門、医療機関だけでなく、バイオセキュリティの専門家も含めた連携の枠組みの構築が必要である。
- (イ) 新興・再興感染症に対する治療に関する研究および医師主導治験の枠組、未承認薬使用、および既承認薬の適応外使用について国内に基準や指針がない。事態発生時に迅速に対応可能とするため、今後の検討が必要である。
- (ウ) MERS 患者が発生した場合に海外で保存された回復者血漿を輸入するためのルートを確立する必要がある。
- (エ) 接触者調査に使用するツール開発にあたっては一定の費用と専門家・部門を準備する必要があり、研究班だけの開発には限界があることから、行政サイドにおける検討も必要である。
- (オ) 韓国と同じ規模の接触者調査を現在の日本の管轄保健所の人的リソースで対応するのは困難であると想像されることもあり、自治体枠を超えた人材の補充・応援体制の構築が必要である。
- (カ) 事態発生時に複数自治体が関与した場合の指示系統の確立についても早急な検討が必要である。
- (キ) MERS 患者が発生した場合に、搬送された病院に専門家を派遣することができるように、医療施設間の

人的交流をより円滑に行うためのシステム作りが必要である。

- (ク)本邦には専門的な集中治療を提供できる医療機関が非常に少ないため、集中治療専門医を含む、様々な領域の専門医および各種医療職で組織された医療支援チームを作り、必要とされる医療機関を支援することが現実的と考えられる。
- (ケ)事態発生時に公衆衛生対策目的での行動歴の収集方法、またその公表方法に関しては日本での議論は不十分であり、国民の十分な理解がすぐには得られない可能性がある。この点国内で議論を深めておく必要がある
- (コ)MERS等の新興呼吸器感染症が医療機関に持ち込まれるリスクに対処するため、感染症指定医療機関のみならず一般の医療機関を広く対象とし、新興再興に地域レベルで対応できるための枠組み作りが必要である。
- (サ)今後の感染症病床整備の課題として患者の居住性や利便性向上、コミュニケーション手段の改善、オートクレーブの十分な配置による感染性廃棄物の十分な処理能力整備、集中治療・出産・外科処置に耐えうる施設整備が必要である。
- (シ)MERSを含む新興・再興呼吸器感染症の発症者が最初に受診する医療施設は必ずしも第二種感染症指定医療機関のように2類感染症を想定した設備・対応の整った施設ではなく、市中のクリニックや中小

規模の医療施設においてもその可能性は否定できない。これらの医療施設で活用できる「中東呼吸器症候群（MERS）等の新興再興呼吸器感染症発生時の感染防止対策指針」を作成した。今後、医師会などの関連する職能団体並びに関連学会にコメントを求め、さらに、この指針がクリニックや一般医療機関でどのように活用されるのかについて検証を行う必要がある。

E. 結論

本邦における MERS 対策のために知見を集積し、対応のための体制を早急に整備する必要があるため、2年間の研究班活動を行った。診療、感染防止対策、公衆衛生対応、研究についての整備を行った。今後は新興再興感染症対応時の治験等の枠組み作り、感染症指定医療機関および一般医療機関での診療体制及び感染防止対策の整備、複数自治体にまたがった接触者調査などの公衆衛生対応の枠組み作り、アウトブレイク発生時の医療機関間および保健所や都道府県間での連携体制づくりが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsuyama R, Nishiura H, Kutsuna S, Hayakawa K, Ohmagari N. Clinical determinants of the severity of Middle East respiratory syndrome (MERS): a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 29;16(1):1203, 2016.
- 2) 大曲 貴夫. 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. Modern Media. 61(12): p. 383-387, 2016.

3) 賀来満夫、【感染症の trends & topics 2017】災害時の感染対策、Mebio 33(12) Page92-101, 2016.

4) 賀来満夫、地域における感染症予防体制の構築、感染症学雑誌 90(3) Page354, 2016.

2. 学会発表

1) 賀来満夫, 感染症クライシスへの対応—地域ネットワーク構築の重要性とその意義—. 日本医療マネジメント学会 第14回長野支部学術集会. 平成27年5月16日, 長野市.

2) 賀来満夫. クロージングセミナー特別講演「感染制御の未来に向けて」. 第5回日本感染管理ネットワーク学会学術集会. 平成28年5月21日. 大分市.

3) 賀来満夫. 「One World の時代の感染症対策」. 第16回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会. 平成28年12月1日. 大宮市.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当せず。

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Clinical determinants of the severity of Middle East respiratory syndrome (MERS): a systematic review and meta-analysis

Ryota Matsuyama^{1,2}, Hiroshi Nishiura^{1,2*}, Satoshi Kutsuna³, Kayoko Hayakawa³ and Norio Ohmagari³

Abstract

Background: While the risk of severe complications of Middle East respiratory syndrome (MERS) and its determinants have been explored in previous studies, a systematic analysis of published articles with different designs and populations has yet to be conducted. The present study aimed to systematically review the risk of death associated with MERS as well as risk factors for associated complications.

Methods: PubMed and Web of Science databases were searched for clinical and epidemiological studies on confirmed cases of MERS. Eligible articles reported clinical outcomes, especially severe complications or death associated with MERS. Risks of admission to intensive care unit (ICU), mechanical ventilation and death were estimated. Subsequently, potential associations between MERS-associated death and age, sex, underlying medical conditions and study design were explored.

Results: A total of 25 eligible articles were identified. The case fatality risk ranged from 14.5 to 100%, with the pooled estimate at 39.1%. The risks of ICU admission and mechanical ventilation ranged from 44.4 to 100% and from 25.0 to 100%, with pooled estimates at 78.2 and 73.0%, respectively. These risks showed a substantial heterogeneity among the identified studies, and appeared to be the highest in case studies focusing on ICU cases. We identified older age, male sex and underlying medical conditions, including diabetes mellitus, renal disease, respiratory disease, heart disease and hypertension, as clinical predictors of death associated with MERS. In ICU case studies, the expected odds ratios (OR) of death among patients with underlying heart disease or renal disease to patients without such comorbidities were 0.6 (95% Confidence Interval (CI): 0.1, 4.3) and 0.6 (95% CI: 0.0, 2.1), respectively, while the ORs were 3.8 (95% CI: 3.4, 4.2) and 2.4 (95% CI: 2.0, 2.9), respectively, in studies with other types of designs.

Conclusions: The heterogeneity for the risk of death and severe manifestations was substantially high among the studies, and varying study designs was one of the underlying reasons for this heterogeneity. A statistical estimation of the risk of MERS death and identification of risk factors must be conducted, particularly considering the study design and potential biases associated with case detection and diagnosis.

Keywords: Case fatality ratio, Middle East respiratory syndrome, Comorbidity, Ascertainment bias

* Correspondence: nishiurah@med.hokudai.ac.jp

¹Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Kita 15 Jo Nishi 7 Chome, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan

²CREST, Japan Science and Technology Agency, 4-1-8, Honcho, Kawaguchi-shi, Saitama 332-0012, Japan

Full list of author information is available at the end of the article



Background

Cases of Middle East respiratory syndrome (MERS), caused by MERS-associated coronavirus (MERS-CoV), have continuously been reported since June 2012. As of 29 June 2016, the total number of laboratory-confirmed cases notified to the World Health Organization (WHO) reached 1,768 cases, including 630 deaths [1]. Particularly large outbreaks of MERS-CoV infection have been reported in the Kingdom of Saudi Arabia (KSA) and the Republic of Korea (ROK), while smaller outbreaks and importation events have been reported in other 25 countries [1]. Of these, 10 countries are located in the Middle East, 7 countries in Europe, 3 countries in Africa, 3 countries in Southeast and East Asia, and 1 in North America (the United States of America) [2–4]. Because of the regular reporting of MERS cases in the Middle East, countries across the world are now facing a continuous threat of MERS outbreak.

To understand the clinical burden of MERS, it is necessary to quantify the risk of developing severe clinical manifestations. The case fatality risk (CFR) is a measure of the risk of death among those who satisfy the case condition [5], while risks of admission to an intensive care unit (ICU) and that of requiring mechanical ventilation are also useful to measure the extent of developing severe MERS complications. However, it is not only necessary to estimate such risks, but it is also critically important to identify epidemiological determinants of those risks to then predict the risk of severe complications for each patient before the onset of disease exacerbation [6]. In previous studies, the risk of death among secondary cases was estimated based on statistical modelling and was found to range from 20 to 22%, approximately [7–11]. Meanwhile, among the primary cases, the risk of death was estimated to be greater at approximately 40%, perhaps because of biases associated with case detection and diagnosis [6–8]. As for epidemiological determinants of MERS death, elderly patients with underlying comorbidities have been identified as the most susceptible population with a high risk of death [6, 9, 11].

Despite our further understanding of the risk of developing severe MERS, the abovementioned estimates are mostly based on a subset of MERS cases; for instance, some of the risk estimates are a result of the analysis of cases diagnosed in 2015 in the ROK or KSA alone. Published articles with different study designs and populations have yielded different estimates and effect sizes associated with MERS death. Because of this variability, it is valuable to comprehensively and systematically analyze published MERS studies that have recorded the clinical prognoses of cases. A systematic review is a highly informative review method that combines published results from different studies, thereby merging

and contrasting results across multiple studies and answering study questions using the pooled estimates [12]. Thus, we aimed to perform a systematic review to assess risks of death and other severe complications and determine the risk factors for MERS-associated death and contrast these results by study population and study design.

Methods

The present study was a systematic review conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement [13]. PICO statement: Our study question is focused on laboratory confirmed cases of MERS regardless of their treatment status, and thus, involves only retrospective observational studies, measuring their risks of admission to Intensive Care Unit (ICU) and death and comparing those risks by age, gender and underlying comorbidities.

Search strategy

Our systematic review protocol is summarized as Additional file 1. Published studies that referred to the clinical prognosis of MERS cases were retrieved from MEDLINE (PubMed) and Web of Science electronic databases on 16 May 2016. The following search terms were used in “All fields” to identify relevant published articles:

1. “MERS” OR “middle east respiratory syndrome” OR “novel coronavirus” OR “novel coronavirus 2012”
2. “sever*” OR “fatal*” OR “death” OR “mortalit*”
3. “hospitalization” OR “intensive care” OR “ICU”
4. 1 AND 2 AND 3

We limited the search to articles published between April 2012 (i.e., after the first MERS case was reported) and June 2016. Additional studies reporting associated outcomes that were not identified by the abovementioned search strategy were manually retrieved by tracking the references of included articles (i.e., ancestry and discordancy approach). We restricted ourselves to publications written in English.

Study selection

All titles identified by the abovementioned search strategy were independently screened by two authors (RM and HN). Abstracts of potentially relevant articles were subsequently reviewed for eligibility, and if a description of severe or lethal MERS was available, articles were selected for closer examination of the full text. To be eligible for inclusion, published studies were required to meet the following characteristics: (i) studies focused on patients infected with MERS-CoV and (ii) explicitly

documenting clinical outcomes (i.e., prognosis) and characteristics of both surviving and deceased patients. Studies that allowed us to stratify the risk of severe or fatal MERS by demographic or medical condition were preferred, but this was not an essential inclusion criterion. To calculate the risk of severe MERS or MERS death, we excluded case reports that documented only one or two cases (i.e., case reports with a sample size $n \geq 3$ were eligible).

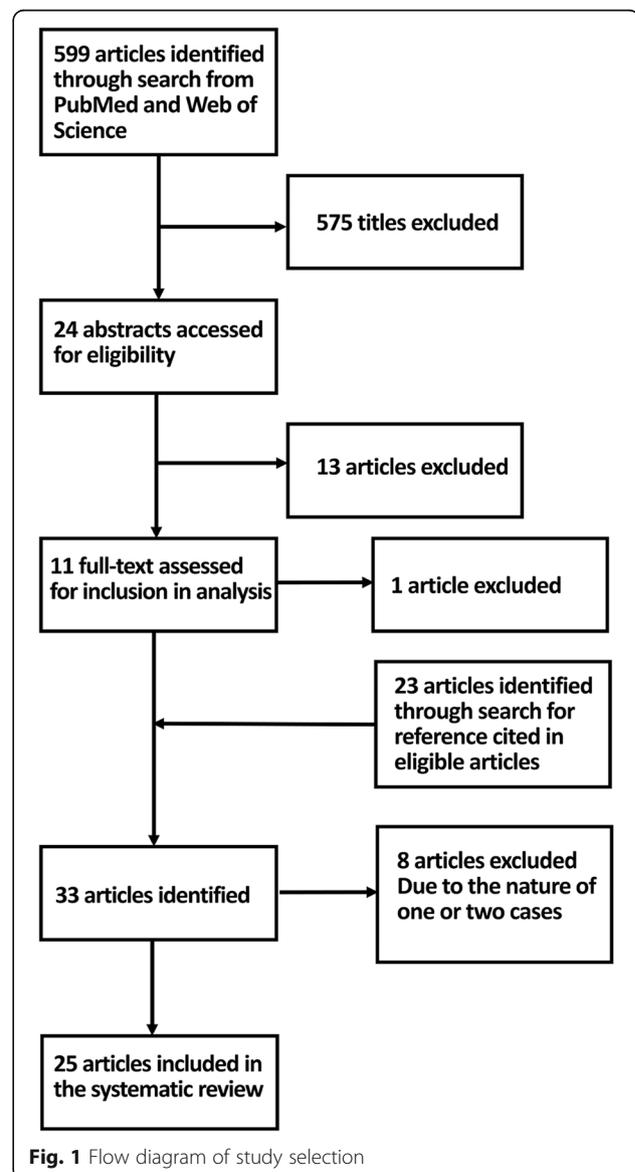
Included studies were further classified into five groups based on the study design and population studied: (i) case reports comprising published studies that described the clinical course of individual patients including mild cases; (ii) studies including only ICU cases (hereafter referred to as ICU studies): case reports or retrospective studies that reported outcomes of patients admitted to the ICU only; (iii) hospital studies: retrospective or descriptive studies that aimed to document the outbreak in a hospital or healthcare-associated facility; (iv) retrospective studies: published studies that retrospectively analyzed the series of MERS cases that were registered in the patient database or tracked medical records; and (v) surveillance studies: published studies that extracted data from a database of cases, systematically gathering epidemiological data, as coordinated by a country or WHO.

Data extraction and analysis

The primary data extracted were the proportions of deceased MERS patients, patients admitted to the ICU and patients undergoing mechanical ventilation. All of these outcomes were dealt with as dichotomous variables, and thus, we calculated the 95% confidence interval (CI) for each included study using the binomial distribution. Whenever possible, we stratified the risk of death by age, sex, underlying medical condition and study design. For the analysis of the effect of each covariate on the outcome, the odds ratio (OR) for death among those with underlying conditions was calculated and compared with those without comorbidities. Stratified analysis could not have been made for the proportions of ICU admission and mechanical ventilation because the dataset of such covariates was not commonly available for these two outcomes. We employed a fixed effects inverse variance weighted model. Weighted means (i.e. pooled estimate) of the abovementioned proportions and the OR for death by each covariate were calculated using the inverse of variance estimates from each study. The heterogeneity among identified studies was statistically assessed by the I^2 statistic. To explore the possible sources of heterogeneity, we stratified pooled estimates by study design. A forest plot was used to illustrate the distribution of the outcome and effect size obtained from each published study.

Results

The flow diagram of the search and study selection process is shown in Fig. 1. Among a total of 599 potentially relevant articles, 575 and 13 articles were excluded by screening of the titles and abstracts, respectively. One article was excluded by full-text screening. Following the same process for 23 additional manually identified articles, a total of 25 articles were selected as eligible articles [8, 14–37] and all were subject to meta-analysis. Of these, four studies were classified as case reports, four as reports of ICU cases, four as hospital outbreak studies, eight as retrospective studies and five as surveillance study. The majority of included articles were reported either from the KSA or the ROK, except for one study conducted in Jordan [22] and the WHO



MERS-CoV Research Group that combined reports from multiple countries.

The estimated CFR was reported in 25 articles, ranging from 14.5 to 100% (Fig. 2). The pooled CFR was 39.1% (95% CI: 37.2, 41.1), but the I² was as large as 92.4%. The sample size of case reports ranged from 3 to 12, while studies with other designs tended to have larger samples, with 10 or more cases, except for one ICU study, one

retrospective study and one hospital outbreak study. The proportions of ICU admission and mechanical ventilation among all cases were available in 12 and 16 articles, respectively. The proportion of ICU admission ranged from 44.4 to 100% with the pooled estimate at 78.2% (95% CI: 73.5, 82.9) and an I² value of 78.2%. The proportion of mechanical ventilation ranged from 25.0 to 100% with the pooled estimate at 73.0% (95% CI: 68.5, 77.5) and an I² value of 68.0%.

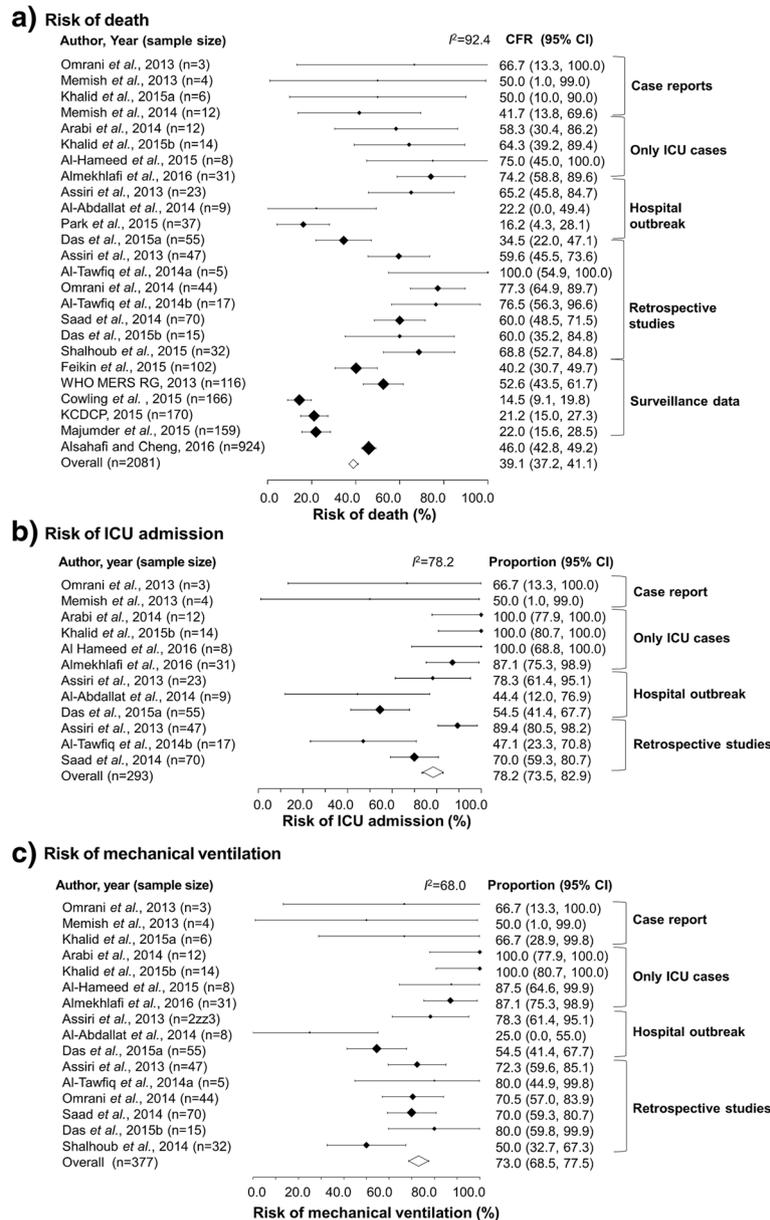


Fig. 2 Estimated risks associated with Middle East respiratory syndrome (MERS) by published study. Panels show the risk estimates by study outcome: (a) risk of death, (b) risk of admission to the intensive care unit (ICU) and (c) risk of requiring mechanical ventilation. CFR represents the case fatality risk. The size of the diamonds reflects the sample size, and the whiskers extend to the lower and upper values of the 95% confidence interval (CI). The diamond without fill represents the pooled estimate using the inverse variance of the risk of death. I² measures the extent of the heterogeneity, representing the proportion of variance in a meta-analysis that is attributable to study heterogeneity. Khalid et al., 2015a is [16] while Khalid et al., 2015b is [19]

Age and sex distributions are shown in relation to the risk of death by MERS in Fig. 3. In the majority of the studies (except for a study from Jordan), survivors were younger than those who died of MERS. Although not generally, infected men tended to die more often than women, and the pooled OR of death among men compared with women was 1.4 (95% CI: 1.1, 1.6). The I² value of the sex difference for the risk of death was 48.6%.

The risks of death, ICU admission and mechanical ventilation were stratified by study design and are shown in Fig. 4, in which the pooled estimate for each study design was compared. The risk of death in the hospital outbreak and surveillance studies was significantly smaller than in ICU case and retrospective studies. Risks of ICU admission and mechanical ventilation were the highest among ICU case studies, followed by case report and retrospective studies. Hospital outbreak studies yielded the smallest pooled risks of ICU admission and mechanical ventilation. When comparing surveillance-based data between KSA and ROK (Fig. 2), the risk of death in ROK (i.e., 14.5–22.0% [8, 33, 34]) tended to be lower than that in KSA (i.e., 46.0% by Alsaifi and Cheng [35]), perhaps reflecting the presence of the contact tracing effort in the ROK.

Figure 5 shows the possible association between five selected underlying medical conditions and the risk of death by MERS. Pooled estimates of the OR were greater than the value of 1 for all five comorbidities, including diabetes mellitus (*n* = 8 studies), renal disease (6 studies), respiratory disease (5 studies), heart disease (5 studies) and hypertension (5 studies). Among a total of five predictors, heart disease yielded the greatest OR value at 3.5 (95% CI: 3.1, 4.8) followed by respiratory disease with an OR of 3.1 (95% CI: 2.6, 4.2).

Figure 6 shows the potential association between the risk of death by MERS and potential predictors, including sex, heart disease and renal disease. Men from ICU studies tended to yield a greater OR for death compared with other study designs. Conversely, expected values of ORs for death among those with heart disease and renal disease compared with those without appeared to be lower than the value of 1.0.

Discussion

The present study systematically reviewed the risk of severe manifestations and death by MERS by systematically searching and analyzing published articles from the KSA and the ROK and calculating not only the CFR but

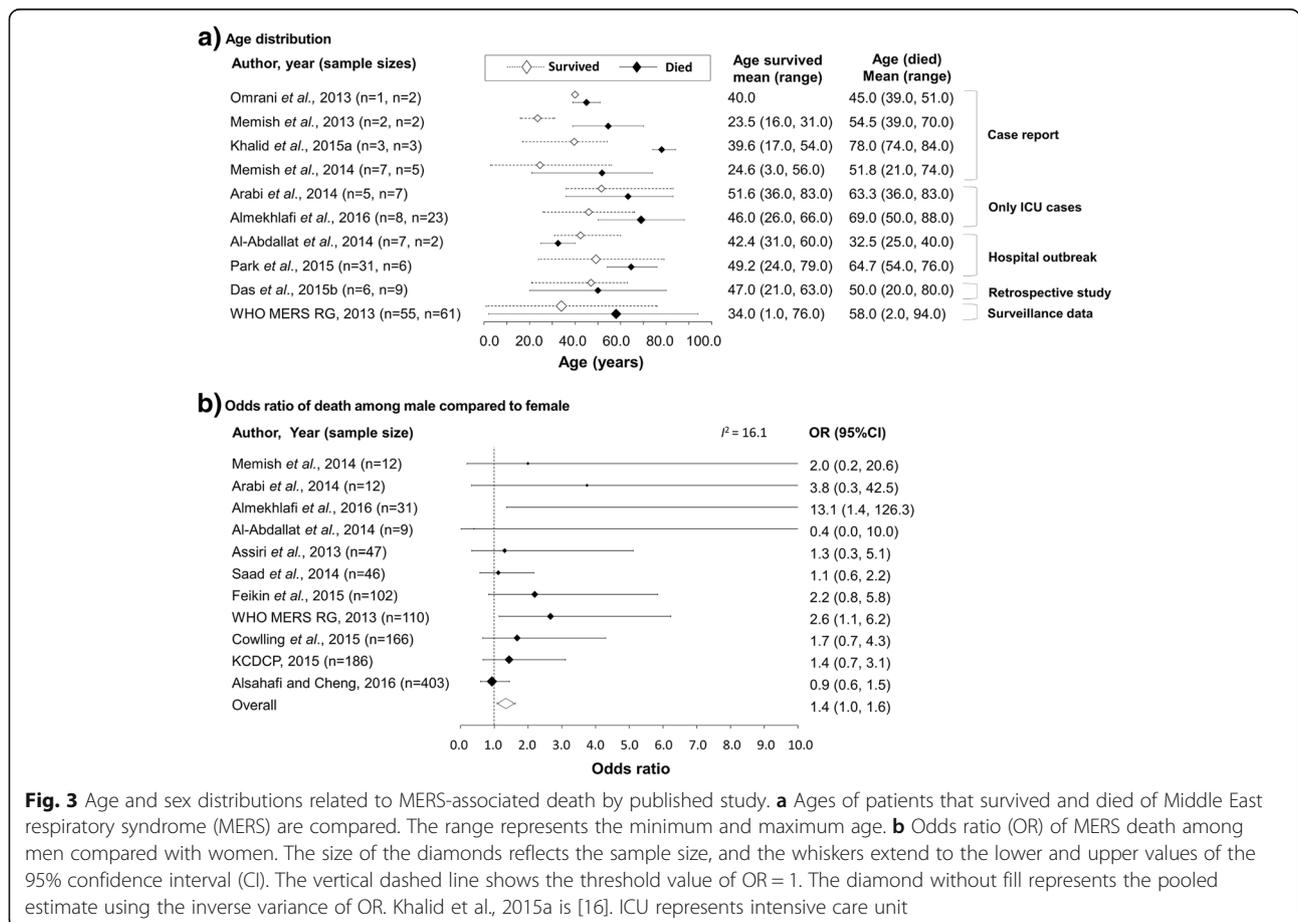


Fig. 3 Age and sex distributions related to MERS-associated death by published study. **a** Ages of patients that survived and died of Middle East respiratory syndrome (MERS) are compared. The range represents the minimum and maximum age. **b** Odds ratio (OR) of MERS death among men compared with women. The size of the diamonds reflects the sample size, and the whiskers extend to the lower and upper values of the 95% confidence interval (CI). The vertical dashed line shows the threshold value of OR = 1. The diamond without fill represents the pooled estimate using the inverse variance of OR. Khalid et al., 2015a is [16]. ICU represents intensive care unit

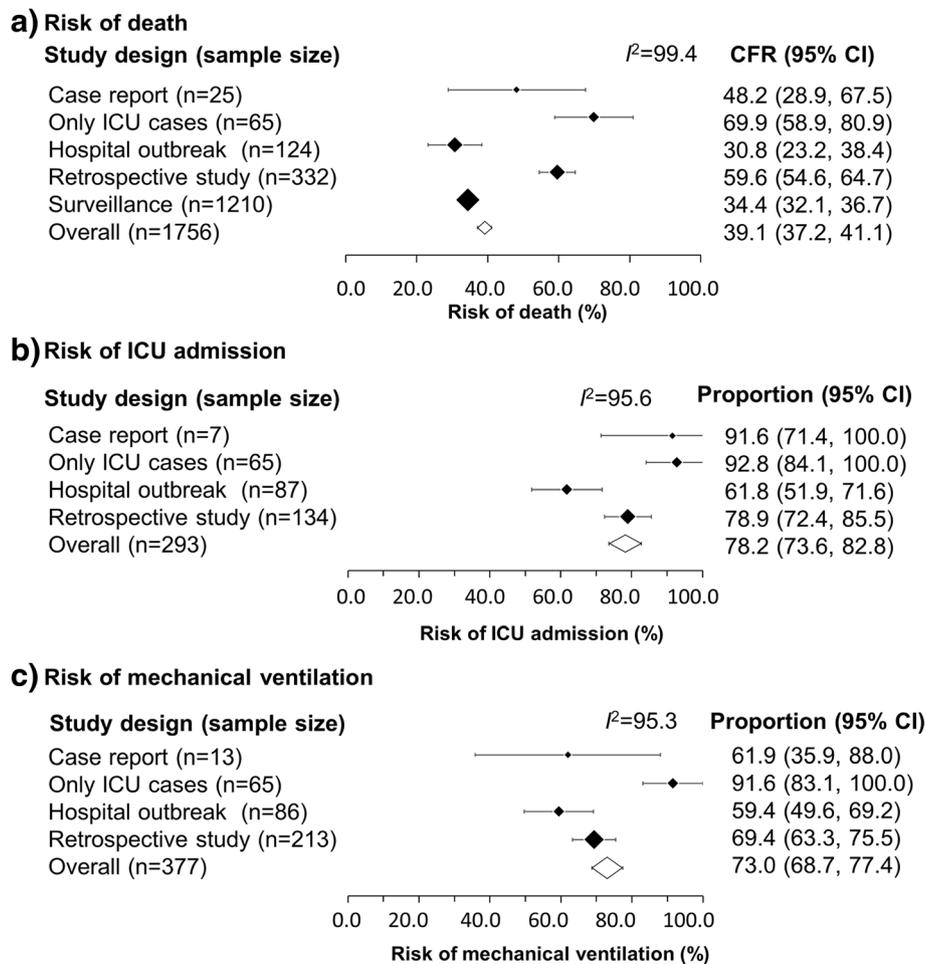
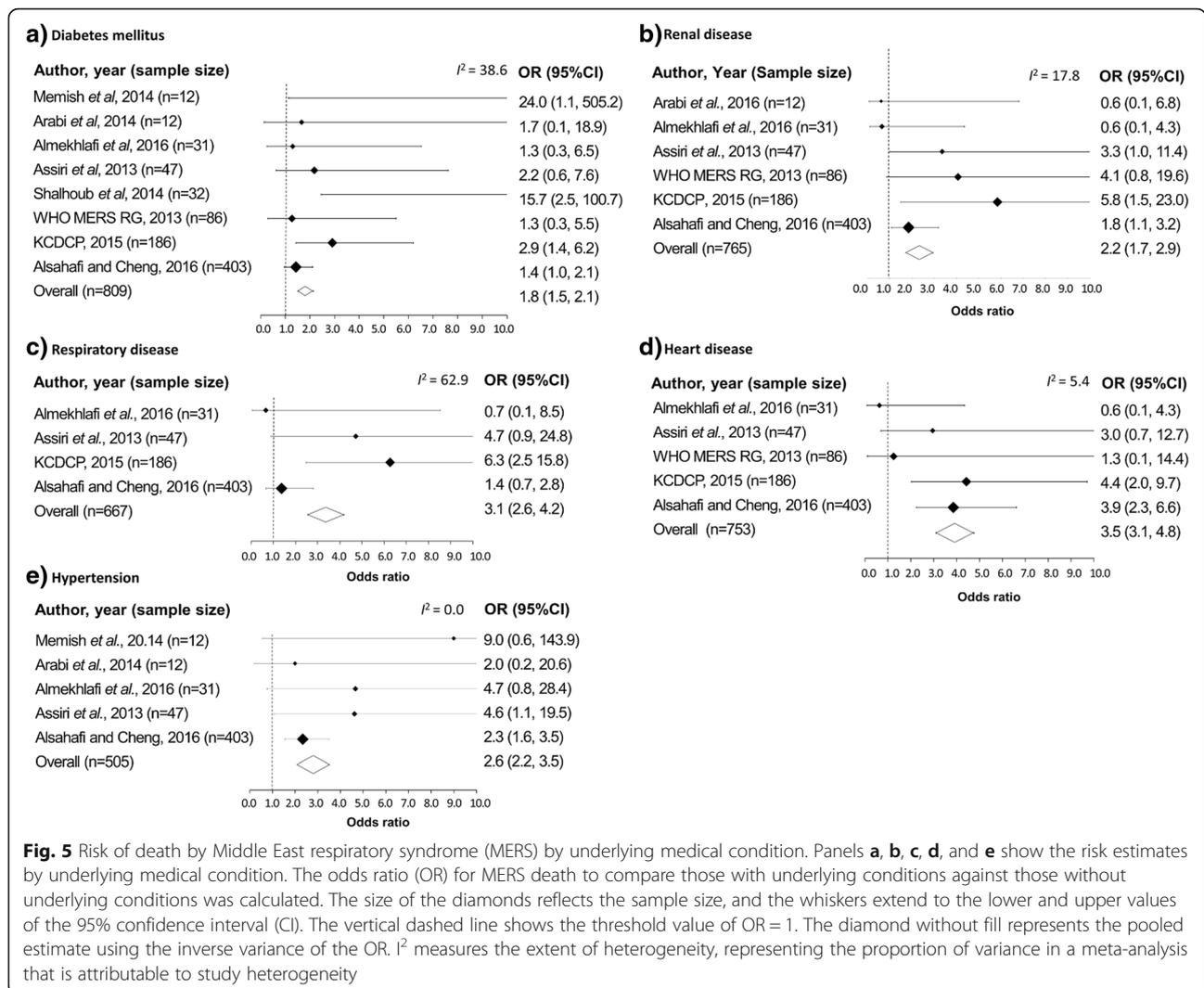


Fig. 4 Estimated risks associated with Middle East respiratory syndrome (MERS) by study design. Panels show the risk estimates by study outcome: (a) risk of death, (b) risk of admission to intensive care unit (ICU) and (c) risk of mechanical ventilation. CFR represents the case fatality risk. The estimate for each study design represents the pooled risk of death calculated using the inverse variance of the risk of death in each published study. The size of the diamonds reflects the sample size, and the whiskers extend to the lower and upper values of the 95% confidence interval (CI). The diamond without fill represents the pooled estimate using the inverse variance of the risk of death. I^2 measures the extent of the heterogeneity, representing the proportion of variance in a meta-analysis that is attributable to study heterogeneity

also the risks of ICU admission and requiring mechanical ventilation. Several clinical predictors of death were identified including older age, male sex and underlying medical conditions, including diabetes mellitus, renal disease, respiratory disease, heart disease and hypertension. The risk estimate appeared to vary by study design. In particular, studies focusing on patients in the ICU yielded the greatest estimates, while the CFRs for surveillance and hospital outbreak studies were smaller. These findings indicate that ascertainment biases in surveillance and hospital outbreak studies, frequently involving case finding effort, were smaller than in other types of studies. The importance of case finding effort is likely reflected in the different CFR estimates based on surveillance data between KSA and ROK. Although the presently identified clinical predictors are in line with

previously published studies [6, 7, 11], the present study is the first to systematically analyze published studies, including clinical research studies, and extract findings that echo those of published articles. As was observed in this study, systematic search and analysis of the transmission characteristics [38] and spatial spreading patterns of MERS [39] have been successful.

An important contribution of the present study is that we demonstrated that the risk of death or severe manifestations is highly heterogeneous for various reasons, including different study designs. It is recognized that MERS involves asymptomatic infection [9], and thus, studies must be clear as to how the risk is estimated, including the definition and diagnostic methods used to identify infected individuals. Depending on the study design, the clinical predictors of death also differed. For



example, renal and heart diseases might not predict the risk of death in an ICU setting, but they may be critically important in other settings that involve milder cases. Not only studies in ICU settings, but also retrospective studies yielded relatively high risk estimates for severe manifestations and death. Our finding raises concerns regarding the retrospective analysis of confirmed cases in registered databases without referring to biases associated with case detection and diagnosis, which could yield a biased risk estimate of MERS severity. In fact, that could explain why the CFR of confirmed cases among registered cases in patients' database has been as high as 40%, while the CFR of secondary cases in the presence of contact tracing has been estimated at about 20% [6–10].

The comorbidities identified in our study are in line with those already identified elsewhere [6, 37]. The identification of comorbidities is not only stressed based on previous and present findings [11], but it is critically

important to understand the underlying pathophysiological mechanisms. High representation of men among deceased cases may reflect the interaction of factors related to sex-specific lifestyle (e.g., smoking habits in the Middle East). Older age might reflect the greater likelihood of having underlying medical conditions. Diabetes, renal and respiratory diseases could predispose patients to be immunologically vulnerable and heart disease could induce water retention (e.g., secondary aldosteronism), both exacerbating the systemic condition. Hypertension could have been confounded by some other explanatory factor (s), for example, obesity could have likely led to both hypertension and MERS death. Nevertheless, identified predictors are accompanied by reasonable biological explanations.

The present study is not free from limitations. The biggest concern is, given the absence of identifying information, the included articles most likely referred to the same cases multiple times, potentially overestimating the

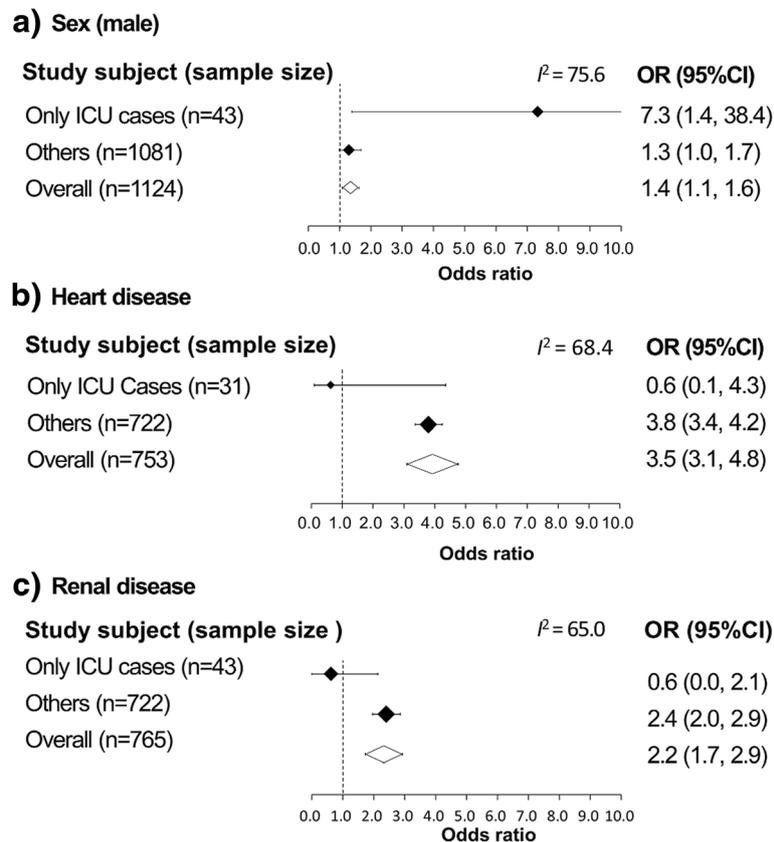


Fig. 6 Risk factors of death by Middle East respiratory syndrome (MERS) by study design. Panels show the risk estimates by covariate: **(a)** sex, **(b)**: heart disease and **(c)**: renal disease). Odds ratio (OR) represents the odds ratio of death among men with underlying medical condition compared with women without comorbidities, respectively. The size of the diamonds reflects the sample size, and the whiskers extend to the lower and upper values of the 95% confidence interval (CI). The diamond without fill represents the pooled estimate using the inverse variance of the risk of death. I^2 measures the extent of heterogeneity, representing the proportion of variance in a meta-analysis that is attributable to study heterogeneity

number of cases. In fact, the total number of diagnosed and reported cases of MERS as of June 2016 is approximately 1,768 cases, but our systematic review included as many as 2,081 cases. Thus, it is likely that multiple reports from ROK (e.g., Cowling et al. [8], KCDCP [33] and Majumder et al. [34]) reported on the same cases multiple times. Rather, we did not avoid any overlap of cases in datasets because that adjustment forced us to adjust the overlap among the cases from the KSA in a similar manner. For this reason, the pooled estimate would never represent the actual pooled outcome data because the same case was counted multiple times. If we remove Cowling et al. [8] and Majumder et al. [34] from our analysis and include KCDCP [33], which had the largest sample size, the pooled estimate of the CFR would be increased to 45.4% (95% CI: 43.2, 47.7). This is understandable owing to the diminished impact of the extensive contact tracing effort in the ROK. Despite these overlaps, we conducted this systematic review to demonstrate that ascertainment biases likely act as a key

factor that characterizes differential mortality across countries. To avoid any overlap of cases and better identify risk factors of ICU admission and death, it is advised to set up a common case registration system across countries and allocate identity number for each individual case.

As the second technical limitation to remember, it should be noted that the access to individual data was not achieved, and thus, for instance the age-related analysis did not rest on individual age data, and similarly, we have had limitations in the precision of the majority of outcome evaluations. Third, clinical predictors of death have been classified only at organ level, and moreover, individual behavioral factors or habitat [40] have not been examined in relation to the risk of MERS death. Fourth, non-English language manuscripts have been missed, and they include at least a few publications in Korea and one from Jordan.

Despite these problems, we cannot help but consider that the present study successfully and systematically

evaluated the risk of severe manifestations and death by MERS by collecting published information on clinical predictors of the risk of death. An important consideration is that the associated risk estimation and identification of risk factors of MERS call for particular care in terms of study design, especially in aiming to eliminate biases associated with detection and diagnosis.

Conclusions

Heterogeneity in risks of death and severe manifestations secondary to MERS was substantial. Differential study design was one of underlying reasons for the large heterogeneity. Statistical estimation of the risk of MERS death and identification of risk factors must be conducted with particular careful attention paid to study design, especially accounting for biases associated with case detection and diagnosis.

Additional file

Additional file 1: Systematic review protocol. Summary of systematic review protocol is enumerated as a table. (DOCX 14 kb)

Abbreviations

CFR: Case fatality risk; CI: Confidence interval; ICU: Intensive care unit; KSA: Kingdom of Saudi Arabia; MERS: Middle East respiratory syndrome; MERS-CoV: Middle East respiratory syndrome associated coronavirus; ROK: Republic of Korea; WHO: World Health Organization

Acknowledgements

Not applicable.

Funding

HN received funding support from the Japan Agency for Medical Research and Development, the Japanese Society for the Promotion of Science (JSPS) KAKENHI Grant Numbers 16KT0130, 16 K15356 and 26700028, the Japan Science and Technology Agency (JST) CREST program and RISTEX program for Science of Science, Technology and Innovation Policy. NO received funding support from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan (H27-shinkogyosei-shitei-006). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials

Collected datasheet is available from the authors (RM) upon request.

Authors' contributions

HN conceived the systematic review. RM and HN implemented systematic search. RM and HN performed statistical analyses. RM and HN drafted the early version of the manuscript and HN substantially rewrote the text. SK, KH and NO further revised the manuscript. All other authors gave comments on the revised manuscript and approved the final version of the manuscript.

Authors' information

The authors are experts with interest in Infectious Disease Epidemiology and also in Clinical Infectious Diseases, and the team of lead author is led by professor from Hokkaido University Graduate School of Medicine.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Author details

¹Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Kita 15 Jo Nishi 7 Chome, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan. ²CREST, Japan Science and Technology Agency, 4-1-8, Honcho, Kawaguchi-shi, Saitama 332-0012, Japan. ³Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine Hospital, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan.

Received: 30 September 2016 Accepted: 25 November 2016

Published online: 29 November 2016

References

- World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Geneva: World Health Organization; 2016. <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>. Accessed 2 July 2016.
- Kapoor M, Pringle K, Kumar A, Dearth S, Liu L, Lovchik J, et al. Clinical and laboratory findings of the first imported case of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) into the United States. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1511–8.
- Pebody RG, Chand MA, Thomas HL, Green HK, Boddington NL, Carvalho C, et al. The United Kingdom public health response to an imported laboratory confirmed case of a novel coronavirus in September 2012. *Euro Surveill*. 2012;17:20292.
- Mailles A, Blanckaert K, Chaud P, van der Werf S, Lina B, Caro V, et al. First cases of middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-COV) infections in France, investigations and implications for the prevention of human-to-human transmission, France, May 2013. *Euro Surveill*. 2013;18:20502.
- Kelly H, Cowling BJ. Case fatality: rate, ratio, or risk? *Euro Surveill*. 2013;24:622–3.
- Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015;386:995–1007.
- Cauchemez S, Fraser C, Van Kerkhove MD, Donnelly CA, Riley S, Rambaut A, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:50–6.
- Cowling BJ, Park M, Fang VJ, Wu P, Leung GM, Wu JT. Preliminary epidemiologic assessment of MERS-CoV outbreak in South Korea, May–June 2015. *Euro Surveill*. 2015;20:7–13.
- Lessler J, Salje H, Van Kerkhove MD, Ferguson NM, Cauchemez S, Rodriguez-Barraquer I, et al. Estimating the Severity and Subclinical Burden of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in the Kingdom of Saudi Arabia. *Am J Epidemiol*. 2016;183:657–63.
- Mizumoto K, Saitoh M, Chowell G, Miyamatsu Y, Nishiura H. Estimating the risk of Middle East respiratory syndrome (MERS) death during the course of the outbreak in the Republic of Korea, 2015. *Int J Infect Dis*. 2015;39:7–9.
- Mizumoto K, Endo A, Chowell G, Miyamatsu Y, Saitoh M, Nishiura H. Real-time characterization of risks of death associated with the Middle East respiratory syndrome (MERS) in the Republic of Korea, 2015. *BMC Med*. 2015;13:228.
- Mandrekar JN, Mandrekar SJ. Systematic Reviews and Meta Analysis of Published Studies: An overview and Best Practices. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1301–3.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
- Omrani AS, Matin MA, Haddad Q, Al-Nakhli D, Memish ZA, Albarrak AM. A family cluster of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus infections related to a likely unrecognized asymptomatic or mild case. *Int J Infect Dis*. 2013;17:668–72.
- Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, Al-Rabeeh AA, Stephens GM. Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *N Engl J Med*. 2013;368:2487–94.
- Khalid M, Al Rabiah F, Khan B, Al Mobeireek A, Butt TS, Al ME. Ribavirin and interferon- α 2b as primary and preventive treatment for Middle East respiratory syndrome coronavirus: a preliminary report of two cases. *Antivir Ther*. 2015;20:87–91.
- Memish ZA, Cotten M, Watson SJ, Kellam P, Zumla A, Alhakeem RF, et al. Community Case Clusters of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Hafr Al-Batin, Kingdom of Saudi Arabia: A Descriptive Genomic study. *Int J Infect Dis*. 2014;23:63–8.

18. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Ann Intern Med.* 2014;160:389–97.
19. Khalid I, Alraddadi BM, Dairi Y, Khalid TJ, Kadri M, Alshukairi AN, et al. Acute Management and Long-Term Survival Among Subjects With Severe Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Pneumonia and ARDS. *Respir Care.* 2015;61:340–8.
20. Al-Hameed F, Wahla AS, Siddiqui S, Ghabashi A, Al-Shomrani M, Al-Thaqafi A, et al. Characteristics and Outcomes of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Patients Admitted to an Intensive Care Unit in Jeddah, Saudi Arabia. *J Intensive Care Med.* 2015;31:344–8.
21. Almekhlafi GA, Albarrak MM, Mandourah Y, Hassan S, Alwan A, Abudayah A, et al. Presentation and outcome of Middle East respiratory syndrome in Saudi intensive care unit patients. *Crit Care.* 2016;20:123.
22. Al-Abdallat MM, Payne DC, Alqasrawi S, Rha B, Tohme RA, Abedi GR, et al. Hospital-Associated Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: A Serologic, Epidemiologic, and Clinical Description. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1225–33.
23. Park HY, Lee EJ, Ryu YW, Kim Y, Kim H, Lee H, et al. Epidemiological investigation of MERS-CoV spread in a single hospital in South Korea, May to June 2015. *Euro Surveill.* 2015;20:1–5.
24. Das KM, Lee EY, Al Jawder SE, Enani MA, Singh R, Skakni L, et al. Acute Middle East respiratory syndrome coronavirus: Temporal lung changes observed on the chest radiographs of 55 patients. *Am J Roentgenol.* 2015;205:267–74.
25. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: A descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:752–61.
26. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: An observational study. *Int J Infect Dis.* 2014;20:42–6.
27. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Ghandour J, Khairalla H, Musleh S, Ujayli A, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: A case-control study of hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2014;59:160–5.
28. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: A single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis.* 2014;29:301–6.
29. Das KM, Lee EY, Enani MA, AlJawder SE, Singh R, Bashir S, et al. CT correlation with outcomes in 15 patients with acute Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Am J Roentgenol.* 2015;204:736–42.
30. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, Simhairi R, Shamma O, Siddiqi N, et al. IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: A retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;70:2129–32.
31. Feikin DR, Alraddadi B, Qutub M, Shabouni O, Curns A, Oboho IK, et al. Association of higher MERS-CoV virus load with severe disease and death, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:2029–35.
32. WHO MERS-CoV Research Group. State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Humans. *PLoS Curr.* 2013;5:1–31.
33. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Outbreak in the Republic of Korea, 2015. *Osong Public Heal Res Perspect.* 2015;6:269–78.
34. Majumder MS, Klumberg SA, Mekar SR, Brownstein JS. Mortality Risk Factors for Middle East Respiratory Syndrome Outbreak, South Korea, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:2088–90.
35. Alsahafi AJ, Cheng AC. The epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus in the Kingdom of Saudi Arabia, 2012-2015. *Int J Infect Dis.* 2016;45:1–4.
36. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:1090–5.
37. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeh AA, Cummings DA, et al. Hospital Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *N Engl J Med.* 2013;369:407–16.
38. Poletto C, Boëlle PY, Colizza V. Risk of MERS importation and onward transmission: a systematic review and analysis of cases reported to WHO. *BMC Infect Dis.* 2016;16:448.
39. Nah K, Otsuki S, Chowell G, Nishiura H. Predicting the international spread of Middle East respiratory syndrome (MERS). *BMC Infect Dis.* 2016;16:356.
40. Nishiura H, Endo A, Saitoh M, Kinoshita R, Ueno R, Nakaoka S, et al. Identifying determinants of heterogeneous transmission dynamics of the Middle East respiratory syndrome (MERS) outbreak in the Republic of Korea, 2015: a retrospective epidemiological analysis. *BMJ Open.* 2016;6:e009936.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



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人もの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¹⁾。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²⁾。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³⁾。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³⁾。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⁴⁾。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⁵⁾。

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⁶⁾。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 R_0 のばらつきが多いことが示されており⁷⁾、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)⁸⁾。

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/ μ l)	14%
末梢血リンパ球減少(<1,500/ μ l)	32%
末梢血血小板減少(14,000/ μ 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⁵⁾。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⁴⁾。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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

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好な個室を使用する。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好な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¹¹⁾。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¹¹⁾。

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ること、これが原因で院内感染が起こり大きな社会不安に繋がりうることが判明した。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.