

平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金  
「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ための研究」  
(研究者代表者 大曲 貴夫)  
分担研究報告書

## MERS 発生医療機関での院内感染対策状況の調査と、感染の臨床像および 感染拡大に関する評価 MERS COV 感染症の疫学研究・治療臨床試験

研究分担者：

早川 佳代子 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター)

加藤 康幸 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター)

大曲 貴夫 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター)

### A. 研究目的

MERS-CoV (中東呼吸器症候群コロナウイルス) の感染例に対する治療に関し、国外での知見は認められるものの質の高いエビデンスは乏しく、国内での治療指針や国内で使用可能な治療薬に関する情報が欠如していた。このため、日本国内にて MERS-CoV 感染例を治療する医師に対して、抗ウイルス治療の選択に役立つ指針を提供することを目的とした検討を行うこととした。

さらに、日本人の感染例における MERS-CoV に対する抗ウイルス治療に関する安全性や有効性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、症例の発生が確定した後に国内での情報収集が可能な多施設前向き観察試験の立ち上げを目指した。

### B. 研究方法 (倫理面への配慮含む)

本指針の作成に関し、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も考慮した。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。なお、本指針では補助療法や診断及び MERS-CoV 曝露に対する予防的な抗ウイルス薬の使用に関する情報は含まないこととした。

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。具体的には国立国際医療研究センター、成田赤十字病院、りんくう総合医療センターにおける共通の症例報告書を用い、多施設の患者登録を行えるよう各施設での倫理承認を得た。MERS の国内発症例の臨床像、治療経過、治療への副反応の出現の有無とその程度、検査所見、宿主からの MERS-CoV の検出の推移や MERS-CoV に対する抗体価の推移を明らかにすることを研究の目的とし、MERS-CoV の解析に関しては国立感染症研究所 ウイルス第 3 部 4 室にて行うこととした。

### C. 研究結果

エビデンスレベルの強さも含めた文献学的考察より、概要として以下の研究結果を得た(参考資料 1)。

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。

参考資料 1: MERS (中東呼吸器症候群) に対する抗ウイルス治療に関する指針 Ver 0.2

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。

#### D. 考察

上記に記載した 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のが現状である。新興・再興感染症発生時には、迅速かつ実践的な治療体制の整備が必要となることも鑑み、今後の検討を要するものと考えられた。

#### E. 結論

日本人を対象とした MERS-CoV に対する推奨される抗ウイルス治療の候補を明らかにした。MERS-CoV 感染患者発生時の多施設前向き観察試験の立ち上げを行った。新興・再興感染症に対する治療体制の枠組みに関しては今後更なる検討が必要であると考えられた。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
  2. 学会発表 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- 該当無し

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

該当無し

#### 研究成果の刊行に関する一覧表

該当無し

患者識別番号：

医療機関名：

## MERS(中東呼吸器症候群)に関する臨床疫学的評価 症例報告書

Ver 0.7 (2016年6月21日作成)

|       |  |
|-------|--|
| 医療機関名 |  |
| 記入者名  |  |

### 1. 選択基準の確認

- MERS-CoV 検査が陽性である（該当する検査に○）      PCR      LAMP      その他（      ）  
 患者もしくは代諾者からの同意が得られている  
 入院治療を行った  
 → いずれも陽性の場合のみ、2.以下の質問に進んでください。患者が退院した後、速やかに記入してください。  
 患者入院時に、記入必要項目について一読して確認しておいてください。

### 2. 医療機関

医療機関名： \_\_\_\_\_ 都道府県名： \_\_\_\_\_  
 患者初診日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [   ] [   ] / [   ] [   ] / [   ] [   ]  
 患者入院日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [   ] [   ] / [   ] [   ] / [   ] [   ]  
 患者退院日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [   ] [   ] / [   ] [   ] / [   ] [   ]

### 3. 基本情報

発症日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [   ] [   ] / [   ] [   ] / [   ] [   ]  
 出生時の性別：  男性  女性      生年月日（年/月/日）： [   ] [   ] [   ] [   ] / [   ] [   ] / [   ] [   ]  
 妊娠の有無  あり  なし  不明  該当せず 「あり」の場合：在胎週数（最も近い週数）： [   ] [   ]  
 入院時体重（整数） [   ] [   ] [   ] kg     不明      身長： [   ] [   ] [   ] cm       不明

5歳未満の場合：上腕周囲径 [   ] [   ] [   ] mm  不明

国籍  日本人     その他： \_\_\_\_\_     不明  
 人種  日本人     その他： \_\_\_\_\_     不明

入院前の他医療機関の受診の有無  あり(転院)     あり(外来受診)     なし     不明  
 「あり」の場合：受診医療機関名： \_\_\_\_\_

「あり」の場合：他医療機関への受診日もしくは入院日（年/月/日）：  
 [ 2 ] [ 0 ] [   ] [   ] / [   ] [   ] / [   ] [   ]     不明

発症前 14 日間に日本以外の国に渡航しましたか？  はい  いいえ  不明

「はい」の場合、渡航先と渡航日を記載してください：国名： \_\_\_\_\_ 都市名/地域名： \_\_\_\_\_

渡航開始日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [   ] [   ] / [   ] [   ] / [   ] [   ]     不明  
 帰国日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [   ] [   ] / [   ] [   ] / [   ] [   ]     不明

渡航目的： \_\_\_\_\_ 職業： \_\_\_\_\_

発症前 14 日間に以下がありましたか？

ラクダとの接触歴  はい  いいえ  不明    接触の内容： \_\_\_\_\_  
 接触日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [   ] [   ] / [   ] [   ] / [   ] [   ]

ラクダの未殺菌乳の摂取歴  はい  いいえ  不明  
 接種日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [   ] [   ] / [   ] [   ] / [   ] [   ]

MERS 患者との接触歴  確定例  疑い例     いいえ  不明    接触の内容： \_\_\_\_\_  
 接触日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [   ] [   ] / [   ] [   ] / [   ] [   ]

その他の特記すべき基本情報（ラクダ以外の動物との接触歴、渡航国での受診歴、等）

症例報告書 MERS JAPAN ver 0.7

4. 併存疾患 (入院前から認められ、現在も持続しているものの有無、解析時に Charlson Index を算出)

|                             |   |                  |   |
|-----------------------------|---|------------------|---|
| 慢性心疾患                       | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | 転移性固形癌           | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| 慢性肺疾患 (喘息以外)                | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | 白血病及びリンパ腫を含む悪性腫瘍 | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| 医師の診断による喘息                  | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | AIDS/HIV         | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| 腎疾患                         | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | 臨床医の診断による肥満      | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| 中等症又は重症肝疾患 (門脈圧亢進*を伴う肝硬変)   | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | 慢性合併症を伴う糖尿病      | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| 軽症肝疾患 (門脈圧亢進のない肝硬変、慢性肝炎を含む) | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | リウマチ疾患           | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| 慢性神経疾患                      | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | 認知症              | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| 片麻痺又は対麻痺                    | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |                  |   |

\* 腹水、脾腫による血小板減少、胃食道静脈瘤、腹壁静脈怒張、高アンモニア血症など。

入院前の免疫抑制状態の有無 あり (以下から選択) なし

好中球減少症 (<好中球数 500)

過去 1 ヶ月以内のステロイド使用\*\* (製剤: \_\_\_\_\_ 量: \_\_\_\_\_ 期間: \_\_\_\_\_)

過去 3 ヶ月以内の化学療法

過去 3 ヶ月以内の放射線療法

移植 (部位: \_\_\_\_\_ 時期: \_\_\_\_\_)

過去 3 ヶ月以内の生物学的製剤\*\* (抗 TNF 抗体、リツキシマブなど)  
(製剤: \_\_\_\_\_ 量: \_\_\_\_\_ 期間: \_\_\_\_\_)

その他の免疫抑制薬の使用\*\*  
(製剤: \_\_\_\_\_ 量: \_\_\_\_\_ 期間: \_\_\_\_\_)

入院前における今回の発病に対する感染症治療薬の投与の有無\*\* あり (以下に記載) なし 不明

治療薬名 ( \_\_\_\_\_ ) 用量 ( \_\_\_\_\_ )

投与経路 IV 経口 その他 ( \_\_\_\_\_ ) 投与期間 ( \_\_\_\_\_ ~ \_\_\_\_\_ )

治療薬名 ( \_\_\_\_\_ ) 用量 ( \_\_\_\_\_ )

投与経路 IV 経口 その他 ( \_\_\_\_\_ ) 投与期間 ( \_\_\_\_\_ ~ \_\_\_\_\_ )

\*\* 書ききれない場合、フォームの最後にある予備記入欄に記入

出産経験の有無 あり なし又は該当せず

妊娠の転帰: 生産 死産

分娩日 (年/月/日) [ 2 ] [ 0 ] [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]

乳児—1 歳未満ですか? はい いいえ (「いいえ」の場合、このセクションは飛ばしてください)

出生体重 (わかっている場合): [ ] [ ] . [ ] kg 不明

妊娠: 正期産 (妊娠 37 週以降) 早期産 (妊娠 37 週未満) 不明

授乳の有無 あり なし 不明 「あり」の場合: 授乳継続中  [ ] [ ] 週で中止

年齢相応の発達の有無 あり なし 不明 定期予防接種の接種有無 あり なし 不明

その他の特記すべき併存疾患



## 症例報告書 MERS JAPAN ver 0.7

| 6. 合併症：入院中に合併症はありましたか？ |   |             |   |
|------------------------|---|-------------|---|
| ウイルス性肺炎                | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | 心停止         | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| 細菌性肺炎                  | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | 菌血症         | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| ARDS*                  | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> mild                           | 凝固障害又は DIC  | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
|                        | <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> severe                   | 貧血          | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| 気胸                     | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | 横紋筋融解症又は筋炎  | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| 胸水                     | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | 急性腎損傷／急性腎不全 | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| 細気管支炎                  | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | 消化管出血       | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| 髄膜炎／脳炎                 | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | 膵炎          | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| 痙攣                     | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | 肝機能障害       | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| 脳卒中                    | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | 高血糖         | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| うっ血性心疾患                | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | 低血糖         | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| 心内膜炎／心筋炎／心膜炎           | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 | その他(具体的に記載) | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |
| 不整脈                    | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |             |   |
| 心虚血                    | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 |             |   |

### \*ARDS の分類 (ベルリン定義)

|             | mild ARDS   | moderate ARDS  | severe ARDS  |
|-------------|---|--|--|
| <b>経過</b>   | 既知の危険因子の侵襲もしくは呼吸症状の増悪または新たな出現から1週間以内  |  |  |
| <b>酸素化</b>  | PaO <sub>2</sub> /F <sub>IO</sub> <sub>2</sub> :201-300mmHg<br>with PEEP/CPAP≥5cmH <sub>2</sub> O | PaO <sub>2</sub> /F <sub>IO</sub> <sub>2</sub> :101-200mmHg<br>with PEEP≥5cmH <sub>2</sub> O | PaO <sub>2</sub> /F <sub>IO</sub> <sub>2</sub> :≤100mmHg<br>with PEEP≥10cmH <sub>2</sub> O |
| <b>肺水腫</b>  | 心不全や輸液過多で説明がつかない呼吸不全危険因子が判然としない場合は客観的評価(心エコーなど)によって静水圧性肺水腫の否定が必要                                  |  |  |
| <b>胸部X線</b> | 両側肺浸潤影:胸水、無気肺、結節などで説明がつかないもの  |  |  |

症例報告書 MERS JAPAN ver 0.1

**7. MERS-CoV 検査** (書ききれない場合、フォームの最後にある予備記入欄に記入)

検査のタイミングはセクション 10. を参照

検体の種類: 以下から選択して番号を記入.

- ①鼻腔ぬぐい液, ②咽頭ぬぐい液, ③喀痰, ④気管支肺胞洗浄液 (BAL), ⑤気管内吸引液 (ETA),  
⑥糞便/直腸ぬぐい液, ⑦尿, ⑧血液

| 検体採取日(年/月/日)   | 検体の種類 (上記から選択して記入)                | 方法  | 結果  |
|----------------|-----------------------------------|---|---|
| 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |

**8. 他の感染症** : 他の感染症の検査で陽性と判定されましたか? はい いいえ 不明

「はい」の場合、具体的に記載してください(書ききれない場合、フォームの最後にある予備記入欄に記入)

| 検体採取日/検出日<br>(年/月/日) | 検体の種類<br>(上記セクション7の<br>一覧から選択)    | 方法  | 病原体 (具体的に) |
|----------------------|-----------------------------------|---|------------|
| 20__ / __ / __       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 培養検査 <input type="checkbox"/> PCR<br><input type="checkbox"/> その他_____ | _____      |
| 20__ / __ / __       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 培養検査 <input type="checkbox"/> PCR<br><input type="checkbox"/> その他_____ | _____      |
| 20__ / __ / __       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 培養検査 <input type="checkbox"/> PCR<br><input type="checkbox"/> その他_____ | _____      |
| 20__ / __ / __       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 培養検査 <input type="checkbox"/> PCR<br><input type="checkbox"/> その他_____ | _____      |
| 20__ / __ / __       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 培養検査 <input type="checkbox"/> PCR<br><input type="checkbox"/> その他_____ | _____      |
| 20__ / __ / __       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 培養検査 <input type="checkbox"/> PCR<br><input type="checkbox"/> その他_____ | _____      |
| 20__ / __ / __       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 培養検査 <input type="checkbox"/> PCR<br><input type="checkbox"/> その他_____ | _____      |

9. 入院中の治療

酸素投与 はい いいえ ..... 「はい」の場合、合計期間： \_\_\_\_\_ 日

「はい」の場合：初日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]

最終日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]

非侵襲的機械換気（例：BIPAP、CPAP） はい いいえ 「はい」の場合、合計期間： \_\_\_\_\_ 日

侵襲的機械換気（種類を問わず） はい いいえ ..... 「はい」の場合、合計日数： \_\_\_\_\_ 日

「はい」の場合：初日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ] 不明

最終日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ] 不明

HFOV はい いいえ 不明 ..... 「はい」の場合、合計期間： \_\_\_\_\_ 日

腹臥位療法 はい いいえ 不明 ..... 「はい」の場合、合計期間： \_\_\_\_\_ 日

一酸化窒素吸入療法 はい いいえ 不明 ..... 「はい」の場合、合計期間： \_\_\_\_\_ 日

体外式膜型人工肺（ECMO）又は介入的肺補助療法（iLA）

ECMO なし 施設で利用不可 ..... 「あり」の場合、合計期間： \_\_\_\_\_ 日

「あり」の場合：初日（年/月/日）： [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ 2 ] [ 0 ] [ ] [ ]

最終日（年/月/日）： [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ 2 ] [ 0 ] [ ] [ ]

腎代替療法（RRT）又は透析 はい いいえ ..... 「はい」の場合、合計期間： \_\_\_\_\_ 日

種類：HD, CRRT, その他 \_\_\_\_\_

「はい」の場合：初日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]

最終日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]

強心薬／血管収縮薬 はい いいえ ..... 「はい」の場合、合計期間： \_\_\_\_\_ 日

「はい」の場合：初日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]

最終日（年/月/日）： [ 2 ] [ 0 ] [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ]

プラズマフェレーシス／血漿交換 はい いいえ 輸血又は血液製剤 はい いいえ

静注免疫グロブリン はい いいえ

その他の処置（具体的に記載してください）：

症例報告書 MERS JAPAN ver 0.1

10. 薬剤：入院中又は退院時に下記のいずれかが投与されましたか？

抗 MERS-coV ウイルス薬 はい いいえ

「はい」の場合：

インターフェロン（製剤： 量： 期間： ～ ）

ロピナビル・リトナビル（LPV/r）

（量： 400mg/100mg 経口 12 時間おき その他 期間： ～ ）

リバビリン（製剤： 量： 期間： ～ ）

その他（製剤： 量： 期間： ～ ）

書ききれない場合以下に記入してください。

抗生物質 はい いいえ 抗真菌薬 はい いいえ

抗ウイルス薬(抗 MERS-coV ウイルス薬 以外) はい いいえ

ステロイド薬 はい いいえ 「はい」の場合：経口 静注 吸入

上記抗菌薬・抗真菌薬又はステロイド薬のいずれかが投与された場合は、以下に記入してください。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）又はアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB） はい いいえ 不明

スタチン はい いいえ 不明

「はい」の場合、入院前にスタチンを服用していましたか？ はい いいえ 不明

薬剤：感染症治療薬及びステロイド薬（こちらにも書ききれない場合、ページ末の追加情報フォームに記載）

| 薬剤名<br>(一般名が望ましい) | 用量及び投与頻度 | 開始日<br>(年/月/日)     | 終了日<br>(年/月/日)                                     | 投与経路  |
|-------------------|----------|--------------------|--|---|
|                   |          | 20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   |          | 20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   |          | 20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   |          | 20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   |          | 20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   |          | 20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   |          | 20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   |          | 20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   |          | 20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   |          | 20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   |          | 20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20 ___ / ___ / ___ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |

**11. 転帰**

他院への転院の有無： あり なし

「あり」の場合、転院先医療機関名： \_\_\_\_\_

ICU入室(もしくは感染症病棟における集中治療相当の管理\*)の有無 あり なし

ありの場合、入室初日のAPACHE IIスコア\*\* \_\_\_\_\_

(\*\* 自動計算： <http://seikeimasui.com/wordpress/software/apache2.html>)

\* 集中治療相当の管理の定義 (以下のいずれか)

- ・ 機械換気 (非侵襲的・侵襲的) や ECMO の開始
- ・ 血管収縮薬/強心薬の使用開始
- ・ 腎代替療法の開始

退院日： (年/月/日) : [ 2 ] [ 0 ] [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] [ ]

発病前と比較した退院時のセルフケア能力： 発病前と同じ 低下 改善 不明

退院後の治療：

酸素投与 あり なし 不明      透析/腎臓療法 あり なし 不明

他の治療 あり なし 不明 「あり」の場合、具体的に記載してください (複数回答可) :

\_\_\_\_\_

死亡の有無 あり なし

ICUでの死亡(感染症病棟にて集中治療相当の管理中の死亡も含む)： あり なし

院内死亡： あり なし

発症より 28 日以内の死亡： あり なし

発症より 90 日以内の死亡： あり なし

「あり」の場合、主な死因 (1 つのみ) :

- |   |                                |                                   |                               |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 多臓器機能障害症候群         | <input type="checkbox"/> 急性肺障害 | <input type="checkbox"/> 肺炎       | <input type="checkbox"/> 心筋梗塞 |
| <input type="checkbox"/> うっ血性心不全            | <input type="checkbox"/> 不整脈   | <input type="checkbox"/> 慢性閉塞性肺疾患 | <input type="checkbox"/> 肺塞栓症 |
| <input type="checkbox"/> 脳血管疾患              | <input type="checkbox"/> 腎不全   | <input type="checkbox"/> 肝不全      | <input type="checkbox"/> 悪性腫瘍 |
| <input type="checkbox"/> その他 (具体的に) : _____ |                                |                                   |                               |

「あり」の場合、寄与死因 (あてはまるものすべてをチェックしてください) :

- |  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 多臓器機能障害症候群         | <input checked="" type="checkbox"/> 急性肺障害 | <input checked="" type="checkbox"/> 肺炎       | <input checked="" type="checkbox"/> 心筋梗塞 |
| <input checked="" type="checkbox"/> うっ血性心不全            | <input checked="" type="checkbox"/> 不整脈   | <input checked="" type="checkbox"/> 慢性閉塞性肺疾患 | <input checked="" type="checkbox"/> 肺塞栓症 |
| <input checked="" type="checkbox"/> 脳血管疾患              | <input checked="" type="checkbox"/> 腎不全   | <input checked="" type="checkbox"/> 肝不全      | <input checked="" type="checkbox"/> 悪性腫瘍 |
| <input checked="" type="checkbox"/> その他 (具体的に) : _____ |   |  |  |

入院中の MERS-CoV 以外の最終診断 (スペースが足りない場合は、ページ末の追加情報フォームに記載してください)

- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

転機に関するその他の情報

## 症例報告書 MERS JAPAN ver 0.1

### 12. 抗ウイルス薬有害事象

MERS-CoV に対して抗ウイルス薬として用いた薬剤投与後に有害事象（臨床検査値の異常を含む好ましくない徴候）が認められた場合、以下について記載する。

|                                 |   |   |
|---------------------------------|---|---|
| 投与した抗ウイルス薬名                     |   |   |
| 薬剤開始日                           | 年   | 月 日   |
| 事象発現日                           | 年   | 月 日   |
| 程度（グレード）<br>（該当するものに○）          | 1. 軽度：治療を要さない、または症状がない画像所見異常や検査値異常                  |   |
|                                 | 2. 中等度：最低限の治療、局所治療、または非侵襲的治療を要する                    |   |
|                                 | 3. 高度：入院や侵襲的処置、IVR（血管内治療）、輸血、治療的内視鏡、または手術等を要する顕著な症状 |   |
| 処置（投薬を中止した場合、中止日も記入）            |   |   |
| 投与した抗ウイルス薬との関連性判定<br>（該当するものに○） | 関連性なし   | 有害事象発現と試験薬投与との間に時間的關係から因果關係がありそうにないと考えられる場合や、他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明できる場合   |
|                                 | 関連ないともいえない  | 有害事象発現と試験薬投与との間に時間的に妥当な相関關係があるが、以下のいずれかに該当する場合<br>・要因として、他の薬剤や合併症・基礎疾患等による説明もできる場合<br>・投与中止に関する情報が不明確な場合                              |
|                                 | 多分関連あり  | 有害事象発現と試験薬投与との間に時間的に妥当な相関關係がある場合や、以下に該当する場合<br>・再投与により再発または投与中止により事象が消失または軽快を示す場合<br>・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない、またはそれらによる可能性が考えにくい場合     |
| 転帰（該当するものに○）                    | 消失  | 症状の消失、検査値正常化あるいは投与前値への回復が認められた場合  |
|                                 | 軽快  | 程度が軽減した場合、あるいは症状に改善傾向が認められた場合   |
|                                 | 不変  | 症状や検査値に変化がない場合  |
|                                 | 悪化  | 症状や検査値の増悪がある場合  |
|                                 | 追跡不能  | 消失または軽快することなく追跡不能となった場合   |
| 重篤な有害事象への該当の有無<br>（右記のいずれかに該当）  | 有・無   | (1)死に至るもの<br>(2)生命を脅かすもの<br>(3)永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの<br>(4)先天異常を来すもの<br>(5)治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの<br>(6)その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応 |

重篤な有害事象が発生した場合、担当医は直ちに実施医療機関の長に報告を行う。

### 13. 入院中経過

入院中の経過は入院 1 日目・2 日目、（集中治療相当の管理に移行した場合、連日）、検体採取日に記入。

集中治療相当の管理の定義（以下のいずれか）

- ・機械換気（非侵襲的・侵襲的）や ECMO の開始
- ・血管収縮薬/強心薬の使用開始
- ・腎代替療法の開始

検体採取と入院経過登録票作成のスケジュール例

| 入院中            |               |          |          |   |   |   |   |               |   |    |    |    |    |    |               |    |                |
|----------------|---------------|----------|----------|---|---|---|---|---------------|---|----|----|----|----|----|---------------|----|----------------|
| 入院<br>(日目)     | 1             | 2        | 3        | 4 | 5 | 6 | 7 | 8             | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15            | 16 | 退院<br>日        |
| ICU 管理<br>(日目) |               |          |          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5             | 6 | 7  |    |    |    |    |               |    |                |
| 入院経過<br>登録票    | ●             | ●        |          | ● | ● | ● | ● | ●             | ● | ●  |    |    |    |    | ●             |    | ●              |
| 検体採取           | S, P,<br>U, F |          |          |   |   |   |   | S, P,<br>U, F |   |    |    |    |    |    | S, P,<br>U, F |    | S, P,<br>U, F* |
| 退院後            |               |          |          |   |   |   |   |               |   |    |    |    |    |    |               |    |                |
| 外来             | 1ヶ<br>月目      | 3ヶ<br>月目 | 6ヶ<br>月目 |   |   |   |   |               |   |    |    |    |    |    |               |    |                |
| 検体採取           | S, P,<br>U, F | S        | S        |   |   |   |   |               |   |    |    |    |    |    |               |    |                |

\*退院日が最終検体採取日+約 3 日以内であれば、採取不要。

入院中の P(病原体検体)、S(血清検体)、U(尿検体)、F(便検体)の採取間隔は週 1 回程度とし、入院経過に応じて担当医が判断する。

| 検体種別      | 検体  | 処理/保存           | 主な目的                                       |
|-----------|---|-----------------|--|
| P (病原体検体) | 鼻咽頭吸引液/<br>鼻腔+咽頭ぬぐい液/<br>気管内吸引液（挿管し<br>ている場合） | 分取して<br>4°C で保存 | MERS-CoV の定性、定量                            |
| S (血清検体)  | 血清(凝固促進剤入り<br>採血管)                            | 同上              | ・メディエータ及びバイオマーカー候補の検査<br>・抗体発現を検出するための血清検査 |
| U (尿検体)   | 尿   | 同上              | MERS-CoV の定性、定量                            |
| F (便検体)   | 便   | 同上              | MERS-CoV の定性、定量                            |

入院経過登録票 (Hospital Course Form)

H1. 評価日 (年/月/日) : [ 2 ][ 0 ][ ][ ]/[ ][ ][ ][ ]/[ ][ ][ ][ ] 記入日と同じでない場合もあります

H2. 毎日の治療 (すべての行に記入してください) :

ICU/HCUに現在入室中ですか? はい いいえ 感染症病棟で集中治療相当の管理\*

\*集中治療相当の管理の定義 (以下のいずれか) ① 機械換気 (非侵襲的・侵襲的) や ECMO の開始、②血管収縮薬/強心薬の使用開始、③ 腎代替療法の開始

過去 24 時間での最も異常な値を記録してください (データがない場合は「NA」と記入してください) :

FiO<sub>2</sub> (0.21~1.0) [ ][ ]/[ ][ ] または

フェイスマスクや経鼻カニューラによる投与の場合は酸素流量 [ ][ ]L/min

SpO<sub>2</sub> (経皮的動脈血酸素飽和度) [ ][ ][ ][ ]%

【動脈血ガスデータ】

SaO<sub>2</sub> [ ][ ][ ][ ]% PaO<sub>2</sub> [ ][ ][ ][ ] mmHg

上記 PaO<sub>2</sub> と同じ血液ガス分析からの記録 :

pH \_\_\_\_\_ PCO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ mmHg HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> \_\_\_\_\_ mEq/L Base excess \_\_\_\_\_ mmol/L

GCS [ ][ ][ ] (E [ ][ ] M [ ][ ] V [ ][ ])

平均動脈圧 [ ][ ][ ][ ]mmHg 平均動脈圧: 拡張期血圧 + (収縮期血圧 - 拡張期血圧) / 3

尿量 [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]mL/24 時間 推定値の場合はチェックを入れてください

下記について、現在受けている又は過去 24 時間で受けましたか?

<機械換気>非侵襲的 (例: BiPAP、CPAP) はい いいえ

侵襲的 はい (最小 PEEP \_\_\_\_\_ cmH<sub>2</sub>O、最低 FiO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ %) いいえ

HFOV はい いいえ 体外式膜型人工肺 (ECMO) はい いいえ 腎代替療法 はい いいえ

血管収縮薬/強心薬の投与 はい いいえ (「いいえ」の場合、次の 3 項目の質問にも「いいえ」)

ノルアドレナリン [ ][ ][ ][ ] μg/kg/分 ドパミン [ ][ ][ ][ ] μg/kg/分

エピネフリン [ ][ ][ ][ ] μg/kg/分 バソプレシン [ ][ ][ ][ ] 単位/時

ドブタミン [ ][ ][ ][ ] μg/kg/分

静注免疫グロブリン はい いいえ プラズマフェレーシス/血漿交換 はい いいえ

輸血又は血液製剤 はい いいえ (濃厚赤血球、新鮮凍結血漿、血小板)

筋弛緩薬の使用 (ただし気管挿管手技のための使用を除く) はい いいえ

鎮静剤 (オピオイドは含みません) の使用 (ただし気管挿管手技のための使用を除く) はい いいえ

「はい」の場合使った鎮静薬の種類 :

プロポフォール、ミダゾラム、デクスメデトミジン、その他 (具体的に記載) \_\_\_\_\_

他の処置: はい いいえ 「はい」の場合、具体的に記載してください: \_\_\_\_\_

**H3. 日常的な臨床検査所見** 上記セクション 1 の日付に採取した検体について結果は得られていますか？

はい (以下に記入。一部データない場合は「NA」と記入)  いいえ (下記セクションは飛ばしてください)

|                           |                                |                    |   |                |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------|---|----------------|
| 血液学的検査及び<br>血液生化学的検査      | ヘモグロビン _____ g/dL              | ヘマトクリット _____ %    | WBC _____ ×10 <sup>3</sup> /μL                                    |                |
|                           | 血小板 _____ ×10 <sup>3</sup> /μL | APTT _____         | PT INR _____  |                |
|                           | AST/SGOT _____ U/L             | ALT/SGPT _____ U/L | ビリルビン _____ mg/dL   | CRP _____ mg/L |
|                           | グルコース _____ mg/dL              | 赤沈 _____ mm/h      |   |                |
|                           | BUN _____ mg/dL                | クレアチニン _____ mg/dL | LDH _____ U/L   |                |
| クレアチンキナーゼ (CPK) _____ U/L |                                | 乳酸 _____           | <input type="checkbox"/> mmol/L 又は <input type="checkbox"/> mg/dL |                |

**H4. SOFA スコア**

ICU に入室中、もしくは感染症病棟で集中管理相当の管理を施行中の場合、入室期間中の毎日の SOFA スコアを記入してください (足りない場合、追加情報の欄に記載)

|       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (日付)  | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 呼吸    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 凝固    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 肝     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 心血管系  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 中枢神経系 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 腎     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 合計    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

|   | 0     | 1                | 2                               | 3   | 4  |
|---|-------|------------------|---------------------------------|---|--|
| <b>呼吸</b><br>PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | >400  | ≤400             | ≤300                            | ≤200<br>人工呼吸                                  | ≤100<br>人工呼吸                                 |
| <b>凝固</b><br>Platelets (x1000/μL)               | >150  | ≤150             | ≤100                            | ≤50   | ≤20  |
| <b>肝</b><br>ビリルビン (mg/dL)                       | <1.2  | 1.2-1.9          | 2.0-5.9                         | 6.0-11.9                                      | >12.0  |
| <b>心血管系</b><br>低血圧                              | 低血圧なし | 平均動脈圧<br><70mmHg | DOA あるいは<br>DOB<br>≤5 μg/kg/min | DOA >5 あるいは<br>Epi ≤ 0.1 あるいは<br>Norepi ≤ 0.1 | DOA >15 あるいは<br>Epi >0.1 あるいは<br>Norepi >0.1 |
| <b>中枢神経系</b><br>GCS                             | 15    | 13-14            | 10-12                           | 6-9   | <6   |
| <b>腎</b><br>クレアチニン (mg/dL)<br>あるいは尿量            | <1.2  | 1.2-1.9          | 2.0-3.4                         | 3.5-4.9<br>あるいは<br><500mL/day                 | >5.0<br>あるいは<br><200mL/day                   |

予備記入欄

以下のページは症例報告書又は詳細情報に設けられている記入欄に入りきらない情報を記録するために使用します。

**セクション 4—入院時の免疫抑制薬：入院前における免疫抑制薬（吸入／経口ステロイド薬を含む）の投与の有無** 以下に詳細を記入してください。

| 免疫抑制薬の薬剤名 | 用量及び投与頻度                    | 投与経路  | 投与期間   |
|-----------|-----------------------------|---|--|
|           | <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> 日間 <input type="checkbox"/> 週間<br><input type="checkbox"/> 不明 |
|           | <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> 日間 <input type="checkbox"/> 週間<br><input type="checkbox"/> 不明 |
|           | <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> 日間 <input type="checkbox"/> 週間<br><input type="checkbox"/> 不明 |
|           | <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> 日間 <input type="checkbox"/> 週間<br><input type="checkbox"/> 不明 |
|           | <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> 日間 <input type="checkbox"/> 週間<br><input type="checkbox"/> 不明 |
|           | <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> 日間 <input type="checkbox"/> 週間<br><input type="checkbox"/> 不明 |
|           | <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> 日間 <input type="checkbox"/> 週間<br><input type="checkbox"/> 不明 |
|           | <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> 日間 <input type="checkbox"/> 週間<br><input type="checkbox"/> 不明 |
|           | <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> 日間 <input type="checkbox"/> 週間<br><input type="checkbox"/> 不明 |
|           | <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> 日間 <input type="checkbox"/> 週間<br><input type="checkbox"/> 不明 |
|           | <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 | <input type="checkbox"/> 日間 <input type="checkbox"/> 週間<br><input type="checkbox"/> 不明 |

**セクション 4—入院時の感染症治療薬：入院前における今回の発病に対する感染症治療薬（抗菌薬及び抗ウイルス薬）の投与の有無** 以下に詳細を記入してください。

| 薬剤名<br>(一般名が望ましい) | 用量及び投与頻度                    | 開始日<br>(年/月/日) | 終了日<br>(年/月/日)                                 | 投与経路  |
|-------------------|-----------------------------|----------------|--|---|
|                   | <input type="checkbox"/> 不明 | 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   | <input type="checkbox"/> 不明 | 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   | <input type="checkbox"/> 不明 | 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   | <input type="checkbox"/> 不明 | 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   | <input type="checkbox"/> 不明 | 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   | <input type="checkbox"/> 不明 | 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   | <input type="checkbox"/> 不明 | 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   | <input type="checkbox"/> 不明 | 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   | <input type="checkbox"/> 不明 | 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |
|                   | <input type="checkbox"/> 不明 | 20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> 継続中<br>20__ / __ / __ | <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 吸入<br><input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明 |

患者識別番号：

医療機関名：

予備記入欄続き

以下のページは症例報告書又は詳細情報に設けられている記入欄に入りきらない情報を記録するために使用します

**セクション 7—MERS-CoV 検査** (症例報告書に収まらなかった検査の詳細情報を追加してください)

検体の種類: 以下から選択して番号を記入。

- ①鼻腔ぬぐい液, ②咽頭ぬぐい液, ③喀痰, ④気管支肺胞洗浄液 (BAL), ⑤気管内吸引液 (ETA),  
⑥糞便/直腸ぬぐい液, ⑦尿, ⑧血液

| 検体採取日<br>(年/月/日) | 検体の種類                             | 方法  | 結果  |
|------------------|-----------------------------------|---|---|
| 20__/__/__       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__/__/__       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__/__/__       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__/__/__       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__/__/__       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__/__/__       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__/__/__       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__/__/__       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__/__/__       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |
| 20__/__/__       | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> LAMP<br><input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不明 |

**セクション 8—他の感染症：他の感染症の検査で陽性と判定されましたか？**

症例報告書に収まらなかった検査の詳細情報を追加してください。

| 検体採取日/検出日<br>(年/月/日) | 検体の種類<br>(上記セクション7の<br>一覧から選択)    | 方法  | 病原体 (具体的に) |
|----------------------|-----------------------------------|---|------------|
| 20__/__/__           | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 培養検査 <input type="checkbox"/> PCR<br><input type="checkbox"/> その他_____ | _____      |
| 20__/__/__           | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 培養検査 <input type="checkbox"/> PCR<br><input type="checkbox"/> その他_____ | _____      |
| 20__/__/__           | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 培養検査 <input type="checkbox"/> PCR<br><input type="checkbox"/> その他_____ | _____      |
| 20__/__/__           | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 培養検査 <input type="checkbox"/> PCR<br><input type="checkbox"/> その他_____ | _____      |
| 20__/__/__           | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 培養検査 <input type="checkbox"/> PCR<br><input type="checkbox"/> その他_____ | _____      |
| 20__/__/__           | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 培養検査 <input type="checkbox"/> PCR<br><input type="checkbox"/> その他_____ | _____      |
| 20__/__/__           | <input type="checkbox"/> その他_____ | <input type="checkbox"/> 培養検査 <input type="checkbox"/> PCR<br><input type="checkbox"/> その他_____ | _____      |





患者識別番号：

医療機関名：

追加情報：症例報告書に記録されていない追加情報があれば記載してください。

## 同意文書

### 国立国際医療研究センター理事長殿

私は「MERS(中東呼吸器症候群)に関する臨床疫学的評価」に参加するにあたり、下記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

#### <説明事項>

1. はじめに
2. MERSについて
3. 本研究の参加対象となる患者さん
4. 本研究の目的
5. 本研究の方法と期間、参加していただく人数
6. 本研究に参加した場合に期待される利益
7. 本研究に参加した場合に予想される不利益
8. 本研究における検体の取り扱いについて
9. 本研究への参加について
10. 本研究への同意取得に関して
11. プライバシーの保護について
12. 費用について
13. 本研究の実施体制について
14. 研究を中止する場合について
15. この研究に関する情報提供について
16. 利益相反について
17. 担当者の連絡先、相談窓口

#### 【患者さんの署名欄】

同意日：平成 年 月 日

本人署名または記名・捺印 \_\_\_\_\_

#### 【代諾者の書名欄】

同意日：平成 年 月 日 \_\_\_\_\_

代諾者署名または記名・捺印 \_\_\_\_\_

(続柄) \_\_\_\_\_

#### 【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日

所属： \_\_\_\_\_

氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

## 同意撤回書

国立国際医療研究センター理事長殿

私は、「MERS(中東呼吸器症候群)に関する臨床疫学的評価」の実施に際し、同研究についての説明を担当者から受け、参加することに同意しましたが、その同意を取りやめます。よって、以後の情報の使用は取り下げます。

【患者さんの署名欄】

同意撤回日：平成 年 月 日

本人署名または記名・捺印 \_\_\_\_\_

【代諾者の書名欄】

同意撤回日：平成 年 月 日

代諾者署名または記名・捺印 \_\_\_\_\_

(続柄) \_\_\_\_\_

本研究に関する同意は撤回されたことを確認します。

施設名 \_\_\_\_\_

同意撤回確認者氏名 \_\_\_\_\_

## 臨床研究のご説明

# 「MERS(中東呼吸器症候群)に関する臨床疫学的評価」 に関する研究

平成 28 年 6 月 21 日作成 (第 0.2 版)

### 1. はじめに

この文書は「MERS(中東呼吸器症候群)に関する臨床疫学的評価」に関する研究（以下本研究と記載）について説明したものです。よくお読みになって、わからないことや疑問に思うことがありましたら、遠慮なく担当医師におたずねください。

### 2. MERS（中東呼吸器症候群）について

MERS（中東呼吸器症候群）とは、MERS コロナウイルスに感染しておこる急性の感染症で主な症状は、発熱、せき、息切れなどです。下痢などの消化器症状を伴う場合もあります。MERS に感染しても、症状が現われない人や軽症の人もいますが、特に高齢の方や糖尿病、慢性肺疾患、免疫不全などの基礎疾患のある人で重症化する傾向があります。中東地域から MERS の確定症例として WHO に報告された者のうち、症状が悪化して死亡する割合は、約 40%とされています。また、死亡例の約 90%は、基礎疾患のある人との報告があります。人がどのようにして MERS に感染するかはまだ正確には分かっていませんが、ヒトコブラクダが MERS ウイルスの保有動物であるとされており、感染源の一つとして疑われています。患者の中には動物との接触歴がない人も多く含まれており、家族間や、医療機関における患者間、患者－医療従事者間など、濃厚接触者間での感染も報告されています。主に、飛沫感染（咳やくしゃみなどによる）又は接触感染による感染であると考えられています。現在、MERS に対するワクチンはなく、患者の症状に応じた治療（対症療法）や重症例では呼吸の管理を含めた集中治療が主な治療になります。一部の抗ウイルス薬や感染後に回復した人から採取した血清の有効性を示す研究があります。治療の詳細に関しては担当医師におたずねください。

### 3. 本研究の参加対象となる患者さん

本研究の参加対象となるのは渡航歴、接触歴、及び臨床症状（発熱、急性呼吸器症状、

胸部レントゲンでの肺炎像等) から MERS への感染が疑われ、MERS 検査が陽性となった方で、入院治療を行う方です。

#### 4. 本研究の目的

本研究の目的は、MERS を日本国内にて発症された方の臨床的な経過、治療に対する反応性や副反応の有無や程度、検査所見、MERS コロナウイルスの検出量の変化や MERS コロナウイルスに対する免疫反応（抗体の反応）を明らかにすることを目的としています。日本において、現時点で MERS に罹患した患者さんが治療されたことはなくまだ不明な部分が多いのが現状です。今回 MERS にかかれた方について上記を調べることで、MERS の将来的な治療や予防に役立てられる可能性があります。

#### 5. 本研究の方法と期間、参加していただく人数

研究の流れ

MERS への感染が明らかになった患者さんに対し、本研究についてご説明させていただきます。同意が頂けた場合、退院まで週に 1 回程度の頻度（及び退院後約 1 ヶ月目の時点）で①鼻腔や咽頭からのぬぐい液や吸引液、②血液、③尿、④便を採取させて頂き、その中にある、MERS コロナウイルスや免疫反応の結果として得られる抗体などを測定させて頂きます。また、退院後 3 ヶ月目、6 ヶ月目にも可能であれば血液検体を採取させて頂きます。更に、治療中の経過や病歴、検査所見についてのデータを収集させて頂きます。観察期間は退院後半年間の予定です。

研究期間

研究登録期間（倫理審査委員会承認時から 2021 年 3 月 31 日まで）に MERS に罹患された患者さんに参加していただく予定です。研究データの解析を含めた研究期間は 2022 年 3 月 31 日までです。

#### 6. 本研究に参加した場合に期待される利益

日本において、現時点で MERS に罹患した患者さんが治療されたことはなく、まだ不明な部分が多いのが現状であるため、それを明らかにするのが本研究の目的になります。このためこの研究に参加されても、あなたが直接的に利益を受けることはありません。ただし MERS コロナウイルスの検出の有無の情報はあなたの治療や感染管理上、参考になる可能性があります。しかし、この研究により、MERS を日本国内にて発症された方の治療経過や MERS コロナウイルスに対する抗体の反応が明らかになれば、将来、日本において MERS を治療したり、予防したりする際に役立つと考えています。

## 7. 本研究に参加した場合に予想される不利益

およそ入院期間中、1週間に1回のペースで（及び退院後約1ヵ月後）鼻咽頭吸引液/ぬぐい液/気管内吸引液（挿管している場合）、血液（各回につき5～10ml程度）、尿、便の採取を行うことがあげられます。退院後3ヶ月目、6ヶ月目にも可能であれば血液検体を採取させていただきます。また、診療上必要な採血や検体採取がある場合、極力一緒のタイミングで行い、針を刺す回数や検体採取の回数は最小限にさせていただきます。プライバシーを厳重に保護して研究を進めるため、個人情報漏洩することは考えられませんが、万一、個人情報の漏洩などによりあなたが損害をこうむられた場合は、関連する法に則して適切に対処いたします。

何らかの健康被害が発生した時は、万全の診療体制で対応いたします。なお、その場合の診療は通常健康保険での診療となります。

## 8. 本研究における検体の取り扱いについて

本研究で採取させて頂いた検体は、以下の検査のため、共同研究機関に送付する予定です。検体の送付にあたっては、あなた個人を特定できる情報は一切含まれません。

・ MERS コロナウイルスの解析及び MERS コロナウイルス抗体価（国立感染症研究所）検体は、貴重な検体であるため、期間を定めずに保存し、将来の医学研究のために使用できるようにします。しかし、同意の撤回はいつでも行うことができ、その場合は当検体を廃棄します。但し、同意撤回以前に学会、論文等で発表した成果は取り消すことができません。

## 9. 本研究への参加について

本研究に参加するか否かは、あなたの自由な意思にお任せします。参加しない場合でもあなたの病気の治療を続ける上で、不利な扱いを受けることはありません。なにかわからないことがありましたらいつでも遠慮なく担当医師、または研究代表者にお尋ねください。この研究の内容を十分理解し、研究に参加することを同意されましたら同意書に署名し、担当医師にお渡してください。

本研究への参加を、一旦同意した後でも、いつでもやめることができます。研究への参加をやめても、その後の治療などで不利益を受けることはありません。またその時、あなたのデータは適切に処分されます。ただし、研究結果を学会、論文等で発表した後、または厚生労働省に研究報告書を提出した後では、それらの内容からあなたのデータを消すことはできませんので、ご注意ください。

## 10. 本研究への同意取得に関して

研究対象者が未成年者である場合、研究対象者本人からの同意の取得が困難な場合（意識障害、認知機能障害、重症例など）には、代諾者から同意を頂きます。代諾者の範囲

は、以下から選定します。

- ①当該被験者の法定代理人（親権者、未成年後見人等）。
- ②当該被験者の父母、成人した同胞、祖父母、同居の親族、またはそれらの近親者に準じると考えられる者。
- ③研究対象者の代理人（代理権を付与された任意代理人）

研究対象者が中学校等の過程を終了している又は 16 歳以上の未成年者の場合は、研究対象者からも同意を頂きます。

## 11. プライバシーの保護について

あなたの診療記録や検査データなどの、プライバシーの保護には十分配慮いたします。個人情報を取り除いた画像や検査のデータ、診療記録の一部は、本研究の関係施設に提出され、解析されます。最終的な結果は、学術雑誌や学会にて公表する可能性があります。あなたが、あなたのお名前や個人を特定できる情報を使用することはありません。

## 12. 費用について

この研究に関しての必要な費用は、厚生労働科学研究費でまかなわれますので、あなたに通常の治療費以外に新たな負担を求めることはありません。また、あなたに謝礼をお渡しすることはありません。

## 13. 本研究の実施体制について

本研究において、あなたの人権は十分に保護されることを約束いたします。本研究は倫理審査委員会で審査を受け、研究方法が医学的に適切であり、患者さんの人権が守られていることが確認され承認を得たものです。

本研究に関与する研究者の利益相反の管理については国立国際医療研究センターの規定に従います。本研究の成果、及び特許などの知的財産権が生み出された場合、その権利は国立国際医療研究センターが所有するものとします。

## 14. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

## 15. この研究に関する情報提供について

この研究に関して、参加の継続についてあなたの意思に影響を与える可能性がある情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。

あなたや代諾者の方のご希望により、この研究に参加してくださった方々の個人情報

の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、どうぞお申し出ください。

## 16. 利益相反について

国立国際医療研究センターでは、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して国立国際医療研究センターでは利益相反マネジメント委員会により、倫理委員会に申請されたすべての臨床・疫学研究について、利益相反マネージメントの必要性を検討し、個別の対応を行っています。本研究に関する必要な経費は、厚生労働科学研究費でまかなわれており、研究責任者、研究協力者は、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

## 17. 担当者の連絡先、相談窓口

研究代表者：早川佳代子（不在時：共同研究者：大曲貴夫、加藤康幸）

国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター 医師

連絡先： 東京都新宿区戸山 1-21-1 電話 03-3202-7181（病院代表）

# MERS(中東呼吸器症候群)に関する臨床疫学的評価

## 試験実施計画書

版数：第0.2版

作成年月日：2016年6月21日

---

本計画書は国立国際医療研究センターに帰属します。本文書に含まれる未公開の情報を国立国際医療研究センターの承諾を得ることなく開示することを禁じます。

本計画書は「ISARIC/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」2014年8月18日(バージョン3.0)(1)を参考に作成したものです。

| 略語一覧     |  |                 |
|----------|--|-----------------|
| CRF      | Case report form                             | 症例報告書           |
| LAMP     | Loop-Mediated Isothermal Amplification       | ループ遺伝子増幅法       |
| MERS     | Middle East respiratory syndrome             | 中東呼吸器症候群        |
| MERS-CoV | Middle East respiratory syndrome coronavirus | 中東呼吸器症候群コロナウイルス |
| PCR      | Polymerase chain reaction                    | ポリメラーゼ連鎖反応      |
| WHO      | World Health Organization                    | 世界保健機関          |

## 1. 背景

2012年9月、重症急性呼吸器症候群により2012年6月に死亡した患者から新型コロナウイルス MERS-CoV が同定された。それ以降、この MERS-CoV による 中東呼吸器症候群(MERS) は中東地域では集団発生がみられており、多くの国々で輸入症例が認められている。2016年3月の時点で、WHO は 1,698 例の確定例と 609 例の死亡例を報告している(2)。2015年には韓国において感染者数 186 名、死者数 36 名にいたる大規模なアウトブレイクが生じた(2)(3)。このような世界的な流行状況も踏まえ、日本国内においても今後 MERS 罹患者が発生する可能性があるものの、日本における MERS に関する臨床的知見は皆無である。本研究では日本国内で MERS 患者が発生した場合に、多施設から標準化された臨床疫学的所見、検査所見を得て、日本国内における MERS 患者の診療に活用できる知見を得ることを目的としている。

## 2. 研究の目的

MERS-CoV 感染が確認された患者を対象にした前向き観察研究を行う。

MERS の国内発症例の臨床像、治療経過、治療への副反応の出現の有無とその程度、検査所見、宿主からの MERS-CoV の検出の推移や MERS-CoV に対する抗体価の推移を明らかにすることを研究の目的とする。

## 3. 研究デザイン

### 3.1 研究デザイン

本試験は多施設共同、前向き観察研究である。臨床情報に加え、経時的な MERS-CoV 病原体サンプル及び血清検体の収集も行う。実施医療機関は特定感染症指定医療機関とする。研究に参加するかどうかにかかわらず、すべての患者に対する治療は臨床上の必要性に応じて行う。

### 3.2 目標症例数及び試験期間

予定試験期間内に同意が得られた全症例を対象とする。

研究(予定)期間： 倫理審査承認日～2022年3月

情報の追跡対象期間： 症例登録開始日～2021年3月31日

### 3.3 観察項目

別紙「MERS 症例報告書」(CRF)に詳細記載の以下の項目につき、観察を行う。

- 1) 患者基本情報 (年齢、性別、国籍、渡航歴、曝露歴、免疫不全の有無等)
- 2) 併存疾患
- 3) 入院時・入院中の徴候・症状・一般検査及び微生物検査所見・バイタルサイン等
- 4) MERS-CoV 経時的検査結果 (LAMP 法、PCR 法)

- 5) 入院中の治療（投薬歴、酸素投与歴等）
  - 6) 入院日数、合併症、死亡の有無などの転帰
  - 7) 抗 MERS-CoV ウイルス薬投与後の有害事象
- 観察期間は退院後半年間とする。

### 3.4 検体採取

対象患者においては、以下の様に検体採取を行う。

| 検体種別      | 検体  | 処理／保存           | 主な目的  |
|-----------|---|-----------------|---|
| P (病原体検体) | 鼻咽頭吸引液/<br>鼻腔＋咽頭ぬぐい液/<br>気管内吸引液（挿管<br>している場合） | 分取して<br>4°C で保存 | MERS-CoV の定性、定量   |
| S (血清検体)  | 血清(凝固促進剤入り<br>採血管での採血)                        | 同上              | <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗体発現を検出するための血清検査</li> <li>・MERS-CoV の定性、定量</li> <li>・メディエータ及びバイオマーカー候補の検査等</li> </ul> |
| U (尿検体)   | 尿   | 同上              | MERS-CoV の定性、定量   |
| F (便検体)   | 便   | 同上              | MERS-CoV の定性、定量   |

#### 【検体採取のタイミング】

入院中の P(病原体検体)、S(血清検体)、U(尿検体)、F(便検体)の採取間隔は週 1 回程度とし、入院経過に応じて担当医が判断する。

| 検体採取と入院経過登録票作成のスケジュール例 |               |          |          |   |   |   |   |               |   |    |    |    |    |    |               |    |                |
|------------------------|---------------|----------|----------|---|---|---|---|---------------|---|----|----|----|----|----|---------------|----|----------------|
| 入院中                    |               |          |          |   |   |   |   |               |   |    |    |    |    |    |               |    |                |
| 入院<br>(日目)             | 1             | 2        | 3        | 4 | 5 | 6 | 7 | 8             | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15            | 16 | 退院<br>日        |
| ICU 管理<br>(日目)         |               |          |          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5             | 6 | 7  |    |    |    |    |               |    |                |
| CRF                    | ●             | ●        |          | ● | ● | ● | ● | ●             | ● | ●  |    |    |    |    | ●             |    |                |
| 検体採取                   | S, P,<br>U, F |          |          |   |   |   |   | S, P,<br>U, F |   |    |    |    |    |    | S, P,<br>U, F |    | S, P,<br>U, F* |
| 退院後                    |               |          |          |   |   |   |   |               |   |    |    |    |    |    |               |    |                |
| 外来                     | 1ヶ<br>月目      | 3ヶ<br>月目 | 6ヶ<br>月目 |   |   |   |   |               |   |    |    |    |    |    |               |    |                |
| 検体採取                   | S, P,<br>U, F | S        | S        |   |   |   |   |               |   |    |    |    |    |    |               |    |                |

\*退院日が最終検体採取日+約 3 日以内であれば、採取不要。

### 4. 対象患者

#### 4.1 選択基準

下記の基準をすべて満たす患者を本試験の対象とする。

- ① 渡航歴、接触歴、及び臨床症状（発熱、急性呼吸器症状、胸部レントゲンでの肺炎像等）から MERS-CoV 感染が疑われ、MERS-CoV 検査(LAMP 法もしくは PCR 法)がなされた者。
- ② 気道検体にて MERS-CoV 検査が陽性となった者。
- ③ 入院治療を行うもの。
- ④ 成人については本人の文書同意が得られている患者。

研究対象者が未成年者である場合、研究対象者本人からの同意の取得が困難な場合（意識障害、認知機能障害、重症例など）には、代諾者からインフォームド・コンセントを取得する。研究対象者が中学校等の課程を修了している 又は 16 歳以上の未成年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断される場合は当該研究対象者からも同意を受けるものとする。

代諾者の範囲は、以下から選定する。

- (1)当該被験者の法定代理人(親権者、未成年後見人等)。
- (2)当該被験者の父母、成人した同胞、祖父母、同居の親族、またはそれらの近親者に準じると考えられる者。
- (3)研究対象者の代理人（代理権を付与された任意代理人）

研究対象者が研究を実施されることについて自らの意向を表すことができると判断されるときには、代諾者からの同意だけでなく、インフォームド・アセントを得るよう努める。

#### 4.2 除外基準

特になし。

#### 5. MERS-CoV 検査

PCR 検査（鼻咽頭吸引液/ 鼻腔+咽頭ぬぐい液/ 気管内吸引液 [挿管している場合]、尿検体、便検体、血液）、血清学的検査（血液）に用いる検体はすべて各医療機関にて採取する。検体は採取後 4℃で 保存し、基本的三重包装の手法を用いて包装した上で国立感染症研究所戸山研究庁舎（東京都新宿区）に速やかに送付する。上記の各種ウイルス検査はすべて、国立感染症研究所のエボラ出血 熱の病原体検出マニュアルに則り、同研究所にて実施する。担当医は、国立感染症研究所から送られてくる検査結果票をもとに 症例登録票に各検査結果を記入する。

#### 6. 検体の利用について

利用する試料:鼻咽喉吸引液/鼻腔+咽頭ぬぐい液/ 気管内吸引液(挿管している場合)、血液、尿、便

試料提供の任意性、撤回の自由、対価、及び試料使用の制限について: 検体は、被験者の自由意志により提供される。貴重な検体であるため、期間を定めずに保存し、将来の医学研究のために使用することにも同意を求める。同意の撤回はいつでも行うことができ、その場合は当該被験者のデータ及び検体を廃棄し、以後の解析には使用しない。但し、同意撤回以前に学会、論文等で発表した成果は取り消すことができない。本研究での検体提供は無償で行われる。

試料の保管方法、保管場所、保管期限及び廃棄方法: 検体は速やかに国立感染症研究所ウイルス第3部4室に搬送され、保管される。非常に貴重な検体であるため、原則として保管期限は設けない。同意撤回の申出があった検体は、焼却、その他適切な方法にて廃棄する。

## 7. 統計解析

本試験に組み入れられる患者数は少数である可能性が高いと予想されるが、可能な限り記述統計量を算出する。各治療薬群・臨床的予後・疫学的特性に関する比較解析を行う。

## 8. データの収集

担当医は収集したデータを CRF に正確に記入し、記載漏れがないことを確認する。原資料は実施医療機関で適切に保管する。

## 9 倫理的事項

### 9.1. 倫理

当該研究を行うにあたり、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年12月改正）を遵守する。

### 9.2. 被験者の同意

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、文書を用いて説明し、説明した内容を研究対象者が理解していることを確認した上で、自由意思によるインフォームド・コンセントを文書で取得する。その際、本研究に参加するか否かは被験者の自由意思に基づいて決定して良いこと、研究に参加しなくても上記文書で研究参加者に与えられると説明されている利益を受けられなくなる以外に不利益を受けないこと、一旦研究参加に同意した後でも特段の不利益を受けること無くいつでも同意を撤回できること、ただし、同意撤回以前に学会、論文等で発表した結果は取り消さないことを十分に説明する。なお、同意書の原本は研究者が保管し、写を研究対象者に手渡す。研究対象者が未成年者である場合、研究対象者本人からの同意の取得が困難な場合(意識障害、認知機能障害、重症例など)には、代諾者から上記の方法でインフォームド・コンセントを取得する。研究対象者が中学校等の過程を終了している

又は16歳以上の未成年者の場合は、研究対象者からもインフォームド・コンセントを得る。代諾者は、当該研究対象者が置かれている状況を勘案して、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる次の者の中から選定することを基本とする；①当該被験者の法定代理人（親権者、未成年後見人等）。②当該被験者の父母、成人した同胞、祖父母、同居の親族、またはそれらの近親者に準じると考えられる者。③研究対象者の代理人（代理権を付与された任意代理人）

研究対象者が研究を実施されることについて自らの意向を表すことができると判断されるときには、代諾者からの同意だけでなく、インフォームド・アセントを得るよう努める。

### 9.3. 被験者のプライバシー保護

個人情報保護法令（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号）等に準拠し、本試験にかかわるすべての個人及び組織は、被験者を特定し得る情報（氏名、住所等）の使用を禁止するなど、被験者のプライバシー保護に最大限の注意を払わなければならない。

### 9.4 管理に関する項目

#### 9.4.1 試験に関連する文書及び記録の保存

試験実施施設の長は当該施設の規定に従って、保存すべき試験に係る文書または記録を適切に保管する。特に貴重なデータであるため期限を定めない。同意の撤回がなされた場合は、その時点で廃棄する。

#### 9.4.2 試験実施計画書の変更及び改訂

研究代表者及び研究分担医師による協議及び合意の上、必要に応じて試験実施計画書の変更及び改訂を行う。

### 10. 有害事象への対応

本研究では、軽微な侵襲のみが行われ、有害事象が発生する可能性は極めて少ない。万が一、本研究に起因する可能性がある有害事象の発生が疑われる場合は、速やかに医学的処置等の必要な対応を行うとともに、臨床研究推進室を通じて理事長と倫理委員会に報告する。

### 11. 被験者の利益と不利益、費用負担、謝金

本研究によって生じる個人の不利益は、研究に関する説明同意の際に約 20 分の時間を要すること、診療の採血時に約 1 週間ごとに通常よりも約 5-10ml 余分に採血すること、鼻咽頭吸引液/鼻腔+咽頭ぬぐい液/ 気管内吸引液（挿管している場合）、尿検体、便検体を約 1 週間ごとに採取することがあげられる。医学上の利益または貢献度については、本研究の成果が当該疾患の病態の解明に資することによって医学の発展に寄与することができ、研究成果が社会に還元されることで本研究の被験者も間接的に利益を受ける

ことができる。また、被験者の費用負担は発生しない。被験者への謝金の支払いは行わない。

## 12. 研究の中止

### 12.1 被験者における研究の中止

次の場合は、該当する被験者の研究を中止する；

- ① 被験者から個人情報、個人データの使用を拒否する旨の申し出があった場合
- ② 選択基準から逸脱、あるいは除外基準に抵触することが明らかになった場合
- ③ その他、研究継続困難と研究代表者が判断した場合

### 12.2 研究全体の中止

次の場合は、研究全体を中止する；

- ① 倫理審査委員会より研究中止の指示があった場合
- ② その他、研究継続困難と研究代表者が判断した場合

## 13. 研究資金

本研究は厚生労働科学研究費補助金を使用して行う。

## 14. 利益相反

利益相反マネジメント委員会に報告すべき特段の利益相反は存在しない。

## 15. 研究機関の長への報告内容及び方法

本研究が終了した時点で研究代表者は速やかに臨床研究推進室を通じて理事長へ報告する。

## 16. 研究対象者やその関係者方の相談への対応

同意説明文書に記載されている以下連絡先まで連絡を頂き、相談に応じる。

研究代表者：早川佳代子（不在時：共同研究者：加藤康幸）

国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター

連絡先：東京都新宿区戸山 1-21-1 電話 03-3202-7181（病院代表）

## 17. 成績の公表

本試験で得られた情報は実施医療機関共有のものとする。成績の公表に関する事項については 関係者が協議の上で決定するが、研究終了後2年以内の学会、論文発表を予定

している。

## **18. 試験実施組織**

試験実施組織の詳細は別冊「試験実施組織」に記載した。別冊の改訂は本試験実施計画書とは別に実施する。

## **19. 参考文献**

- 1) ISARIC／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 ver3.0  
[https://isaric.tghn.org/site\\_media/media/medialibrary/2014/10/ISARIC-WHO\\_CCP\\_SARI-VHF\\_v3.0\\_18AUG2014\\_FINAL.pdf](https://isaric.tghn.org/site_media/media/medialibrary/2014/10/ISARIC-WHO_CCP_SARI-VHF_v3.0_18AUG2014_FINAL.pdf)
- 2) WHO, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)  
<http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
- 3) Chong YP, Song JY, Seo YB, Choi JP, Shin HS, Rapid Response T. Antiviral Treatment Guidelines for Middle East Respiratory Syndrome. Infect Chemother. 2015;47(3):212-22.

# MERS（中東呼吸器症候群）に対する抗ウイルス治療に関する指針

Ver 0.3 (2016/10/5)

## 1. 本指針に関して

本指針は、MERS-CoV（中東呼吸器症候群コロナウイルス）の感染例を日本国内にて治療する医師に対して、抗ウイルス治療の選択に役立つ指針を提供することを目的としている。このため本指針では詳細について言及しないが、質の高い補助療法が MERS の治療の要である(1)。また、治療にあたり職員や患者を守るために適切な感染対策が不可欠である(2, 3)。本指針では、診断及び MERS-CoV 曝露に対する予防的な抗ウイルス薬の使用に関する情報は含まない。本指針は作成時に入手可能な情報に基づいており、新たなエビデンスが明らかになった場合の特異的治療の選択に関しては、最新のエビデンスを考慮する必要がある。

本指針の作成に関し、既に海外において作成された MERS-CoV 治療ガイドラインの検討を行い(4, 5)、日本国内における各特異的治療が施行できる可能性に関しても考慮した。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。

## 2. 抗ウイルス治療 (4, 5)

### 2-1. 抗ウイルス治療の対象

MERS における重症化および死亡を予測する重要なリスク因子は高齢、基礎疾患（心疾患、慢性肺疾患、糖尿病、慢性腎疾患など）、呼吸困難、両側性肺炎などである。MERS-CoV 感染が確認された患者または強く疑われる患者にこれらのリスク因子がみられる場合、抗ウイルス治療が推奨される。

重症化または死亡のリスク因子が認められない患者でも、呼吸不全および多臓器不全が急速に発現する可能性がある。このため、症状（発熱または息切れ）または胸部 X 線検査で肺浸潤影が認められる MERS-CoV 感染が確認された患者および強く疑われる患者においては、有害作用のリスクが高くない場合に限り抗ウイルス治療が推奨される。

現時点では、MERS-CoV 感染の疑い例または確定例に推奨できるウイルス特異的治療に関する厳密な臨床試験による決定的なエビデンスはない。また、どのような MERS-CoV 感染患者に抗ウイルス療法を行うべきかに関しても、明確なエビデンスは

ない。しかし、高い死亡率および罹病率を考慮すると質の高い補助療法に加え、抗ウイルス治療を検討する必要がある。

これまでの報告による MERS-CoV 感染では、死亡及び重症化の重要なリスク因子は高齢（試験により 50～65 歳以上）、基礎疾患（心疾患、慢性肺疾患、糖尿病、慢性腎疾患など）、両側性肺炎、および診断時の高ウイルス量（リアルタイム RT-PCR での低 Ct 値）であった(6-11)。韓国からのデータでは、50 歳以上の年齢および息切れが、多変量解析で有意なリスク因子であった(4)。サウジアラビアでの後ろ向き試験では、人工呼吸器を必要とする重度の MERS 患者で、抗ウイルス治療が 14 日生存率を有意に改善した(12)。死亡または重症化のリスク因子を有する患者では、抗ウイルス治療が推奨される。一方で、健康な医療従事者または基礎疾患のない患者が死亡または重症化する例も認められており(4, 10, 13)、基礎疾患のない患者でも肺炎の明らかな症状または徴候が認められる場合、有害作用のリスクが高くないと思われる限りは抗ウイルス治療を検討すべきであると考えられる。

## 2-2. 抗ウイルス治療のタイミング

診断後できるだけ速やかに抗ウイルス薬投与を検討する。

MERS-CoV 感染に対する抗ウイルス治療の効果を検討する後ろ向き試験では、重度の肺炎および多臓器不全により大部分の患者が既に重症であったため、抗ウイルス薬の治療効果が明らかにならなかった可能性が高い(12, 14)。SARS-CoV 治療の観察研究によると、症状の発現後 6～14 日目に開始した抗ウイルス治療（リバビリン）についての報告では治療効果は認められなかったが、入院後または SARS 診断後 48 時間以内に抗ウイルス薬を投与した報告では治療効果が認められた(15-17)。これらの報告を考慮すると、MERS-CoV に対しての抗ウイルス薬投与は、診断後可能な限り早期行うべきだと考えられる。

## 2-3. 抗ウイルス治療薬の選択

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・リトナビルを検討する。

併用療法としては I 型インターフェロン + ロピナビル・リトナビルの投与を検討する。

リバビリン単剤投与は抗ウイルス療法として推奨されない。リバビリン+I 型インターフェロンとの併用投与、及びリバビリン+I 型インターフェロン + ロピナビ

ル・リトナビルの併用投与に関しては、インターフェロン／リバビリンの相乗効果をもたらすベネフィットが、リバビリンの毒性リスクを上回るかどうかの慎重な症例ごとの判断が望ましい。

表 1 に現在までの主な MERS-CoV に対する特異的治療薬に関するエビデンスについて記載した。日本国内での入手可能性も考慮すると、現時点では、インターフェロンおよびロピナビル・リトナビルを初期治療薬として検討すべきである。I 型インターフェロンの投与例としては、ペグインターフェロン $\alpha$ 2a (ペガシス®) を 180 $\mu$ g/週 (腎機能による投与量調整は不要) で 2 週間皮下注射にて投与を行う。I 型インターフェロンは疲労およびインフルエンザ様症状をおこす可能性があり、これらに対しては支持療法を行う必要がある(18)。

ロピナビル・リトナビルの投与例としてはロピナビル・リトナビル (カレトラ®) を 400mg/100mg 経口 12 時間おきに 10 日間投与を行う。ロピナビル・リトナビルは主に肝臓で代謝されるため、重症肝不全患者では注意する。また、チトクローム P450 (CYP3A) に対する競合的阻害作用により、種々の薬剤との相互作用が報告されているため、併用に際しては注意を要する(19)。

複数の治療薬の組み合わせによる併用療法に関しては、大半の経験が、後ろ向きの観察研究によるものである。リバビルンを含むレジメンに関しては、インターフェロン／リバビリンの相乗効果をもたらすベネフィットが、リバビリンの毒性リスクを上回るかどうかの十分なデータがなく、慎重な症例ごとの判断が望ましい。

リバビルン使用時には、溶血性貧血の発症に注意し、血算、ハプトグロビン値、およびビリルビン値等を注意深くモニターする。溶血性貧血が発生した場合、投与量の減量または投与の中止を検討する。腎機能障害を有する症例では減量が必要となり、死亡に至る溶血性貧血の恐れがあるため、リバビリンの使用は透析患者または重度の腎機能障害を有する患者には推奨されない。中等度腎障害のある患者に対しては、副作用のリスク (溶血性貧血など) と治療のベネフィットを症例ごとに慎重に検討する。最近の研究から、日本人を含むアジア人におけるリバビルンによる溶血性貧血に関与する遺伝子の一塩基多型は欧米人おけるものとは異なることが示されており、溶血性貧血の頻度の違いに関わる可能性もあることから、日本人におけるリバビリンの使用には一層の注意を要する(20-22)。

他のリバビリンの主な副作用は、徐脈、低マグネシウム血症、低カルシウム血症などである(23)。さらに、リバビルンは催奇形性を示すため、投与後 6 ヶ月間は男性および女性患者はいずれも避妊を行う必要がある(18)。I 型インターフェロンは骨髄機能不全

を引き起こすことがあるため、血算をモニターし、血球減少が生じた際は投与量の減量または投与の中止を検討する(24, 25)。貧血に対しては遺伝子組換えエリスロポエチンの使用を検討できる(26)。

入手が可能であれば、MERS 回復者血漿投与も治療の選択肢として考慮すべきである。MERS-CoV 感染患者に対する回復者血漿の安全性および有効性を確認するエビデンスは不十分である。しかし、SARS-CoV 感染患者における回復者血漿投与の観察研究 8 件のメタアナリシスによると、投与された患者の死亡率は低下し、主な有害作用の報告はなかった(27)。回復者血漿を投与する時期に関するサブグループ解析では、症状発現の 14 日以内に投与したときのみ有効な結果を示した(27)。香港の SARS 患者 80 例の分析では、結果が不良であった群と比較して、有効であった群の回復者血漿投与時期は有意に早かった (11.7 日 vs. 16.0 日、 $P=0.012$ ) (28)。このため、MERS-CoV 感染に対する回復者血漿の投与療法の適切な実施時期は、発症後 2 週間以内である可能性が高い(17)。現在海外にて施行中の回復者血漿投与療法に関するプロトコールが公開されている(29)。特異的 MERS-CoV モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体に関する研究も進められているが、現時点での入手可能性は不明である。

#### 2-4. 抗ウイルス治療の期間

MERS 罹患者に対する最適な抗ウイルス治療の期間については不明であるが、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。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。

SARS-CoV 感染患者では 10~14 日間抗ウイルス薬が投与されたため、MERS-CoV 感染患者に対しても、同じ投与期間が適用された(11, 12, 15, 30)。サウジアラビアの MERS-CoV 肺炎を有する 16 歳以上の患者を対象とした後ろ向きコホート試験では、インターフェロン- $\alpha 2a$  およびリバビリンの併用投与を 10~14 日間継続した際、14 日生存が有意に増加した(12)。統計学的有意差には達しなかったが、28 日生存も投与群で増加傾向を示した。しかし、約 10 日間の抗ウイルス治療後であっても、一部の患者では最大 2~3 週間、呼吸器分泌物に MERS-CoV が検出された(11)。この所見の臨床的意義は不明であり、抗ウイルス治療の適切な期間については更なる研究が必要である。免疫不全により持続的なウイルス排泄がみられる場合、投与の延長を考慮する。一方、患者が速やかに回復し、薬剤による有害作用が懸念される場合は、抗ウイルス治療の期間を短縮してもよい。

## 2-5. 妊婦への抗ウイルス治療

妊婦における抗ウイルス薬使用の判断は、産科専門医等への相談も含めた、倫理的配慮が十分になされるべきである。

従来、妊婦は重症化または死亡の高リスクグループであると考えられており、MERS-CoV 感染妊婦において、妊娠中期に死産があったとの報告があった(31)。抗ウイルス薬のうち、妊婦に対してリバビリンは安全性カテゴリーX（米国 FDA Pregnancy Category Definitions）であり、ロピナビル・リトナビルおよびI型インターフェロンは安全性カテゴリーCである。妊婦を対象とした抗ウイルス治療に関する臨床試験は不足しており、これらの薬剤の使用を推奨することは難しい。HIV 感染のある妊婦を治療する際、使用が望ましいプロテアーゼ阻害剤はロピナビル・リトナビルである(32)。I型インターフェロンのうち、多発性硬化症の治療に使用されるインターフェロン-β1a が妊婦に安全に使用できることを支持するエビデンスがある。インターフェロン-β1a を使用した妊婦で自然流産の発生率が増加したという報告が1件あるが、対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった(33, 34)。このため、抗ウイルス薬の使用はリスクとベネフィットを比較した後に検討することができる。インターフェロン-β1a およびロピナビル・リトナビルの併用投与が可能性のある抗ウイルス治療であると思われるが、MERS を有する妊婦に使用されたという症例報告はない。妊婦への抗ウイルス薬使用の判断は産科専門医等への相談も含めた倫理的配慮が十分になされるべきである。

## 3. その他の補助療法(1, 4, 5)

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。

SARS における検討では、ステロイドによる死亡率低下は認められず、副作用を考慮すると、MERS 患者においても一般的な使用は避けるべきである(17, 35, 36)。喘息／COPD（慢性閉塞性肺疾患）の増悪、副腎機能不全の疑い例または確定例、治療抵抗性敗血症性ショック等の別の適応症にステロイドを検討する場合はありうる(1, 37)。

免疫グロブリン大量静注療法（IVIG）の有効性を示すエビデンスは不足しており、現時点では日本国内で入手可能な IVIG に MERS-CoV の十分な中和抗体活性がある可能性は否定的である。このため、MERS 治療目的での一般的な使用は推奨されない。IVIG はまれに急性腎不全または血栓症を引き起こすことがある。

MERS 患者において他のウイルス（パラインフルエンザウイルス、ライノウイルス、インフルエンザウイルス、単純ヘルペスウイルス）や細菌（肺炎桿菌、黄色ブドウ球菌またはアシネトバクター属菌など）による肺炎の合併に関する報告がある(38)。合併感染を疑う場合、患者の臨床状況に応じて、MERS 以外の病原体に対する加療を考慮する。

#### 4. MERS-CoV に対する抗ウイルス作用を有する他の薬剤 (4, 5)

MERS-CoV に対して *in vitro* での抗ウイルス作用を有する薬剤について、表 2 にまとめた。*in vivo* での有効性や MERS 患者における臨床データが不足しており、一般的な使用に関しては、推奨に足るエビデンスがない。

#### 5. 抗ウイルス治療の施行について

本指針で取り上げた 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。MERS-CoV に対する抗ウイルス治療に関する質の高いエビデンスは乏しく日本人を対象とした臨床データもない。このため、MERS-CoV に対する抗ウイルス治療に関しては、症例の発生が確定した後に、可能な限り十分なデータの採取・観察を行うことが望ましい。

本ガイドラインは、以下の有識者の協力を得て、厚生労働省 MERS 治療研究班により作成された。

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター国府台病院  
肝炎・免疫研究センター 溝上 雅史

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター  
エイズ治療研究開発センター 岡 慎一

## 参考文献

1. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected 2015. Available from: [http://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/case-management-ipc/en/](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case-management-ipc/en/)
2. CDC. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Hospitalized Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) 2015. Available from: <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/infection-prevention-control.html>.
3. 日本環境感染学会. MERS 感染予防のための暫定的ガイドランス 2015. Available from: [http://www.kankyokansen.org/modules/iinkai/index.php?content\\_id=11](http://www.kankyokansen.org/modules/iinkai/index.php?content_id=11).
4. Chong YP, Song JY, Seo YB, Choi JP, Shin HS, Rapid Response T. Antiviral Treatment Guidelines for Middle East Respiratory Syndrome. *Infect Chemother.* 2015;47(3):212-22.
5. England PH. Treatment of MERS-CoV: Information for Clinicians Clinical decision-making support for treatment of MERS-CoV patients 2015. Available from: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/459835/mers\\_cov\\_for\\_clinicians\\_sept2015.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/459835/mers_cov_for_clinicians_sept2015.pdf).
6. 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(6):389-97.
7. 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(9):752-61.

8. 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(11):2029-35.
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.
10. 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.
11. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, Simhairi R, Shamma O, Siddiqi N, et al. IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2015;70(7):2129-32.
12. 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(11):1090-5.
13. 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(9):1225-33.
14. 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.
15. Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)--possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *Int J Infect Dis.* 2013;17(10):e792-8.
16. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003;361(9371):1767-72.
17. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343.
18. Gara N, Ghany MG. What the infectious disease physician needs to know about pegylated interferon and ribavirin. *Clin Infect Dis.* 2013;56(11):1629-36.
19. カレトラ配合錠 添付文書 [2016/2/10]. Available from: [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250101F1037\\_2\\_03/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250101F1037_2_03/).
20. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION COPEGUS® (ribavirin) Tablets [2016/02/10]. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021511s023lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021511s023lbl.pdf).
21. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 厚生労働省 平成 19 年 6 月. Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000144081.pdf>.
22. Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Enomoto N, et al. ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Res.* 2010;40(11):1063-71.
23. Muller MP, Dresser L, Raboud J, McGeer A, Rea E, Richardson SE, et al. Adverse events associated with high-dose ribavirin: evidence from the Toronto outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Pharmacotherapy.* 2007;27(4):494-503.
24. ペガシス 添付文書 [2016/2/10]. Available from: <http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00062578.pdf>.
25. ペグイントロン 添付文書 [2016/2/10]. Available from: <http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00050436.pdf>.
26. Ucciferri C, Falasca K, Mancino P, De Tullio D, Pizzigallo E, Vecchiet J. High dose of erythropoietin in management of interferon/ribavirin induced anemia. *Hepatogastroenterology.* 2007;54(80):2181-3.
27. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al.

The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;211(1):80-90.

28. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24(1):44-6.
29. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, Bouchama A, Hayden FG, Al-Omari A, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus.* 2015;4:709.
30. Cheng VC, Chan JF, To KK, Yuen KY. Clinical management and infection control of SARS: lessons learned. *Antiviral research.* 2013;100(2):407-19.
31. Payne DC, Iblan I, Alqasrawi S, Al Nsour M, Rha B, Tohme RA, et al. Stillbirth during infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Dis.* 2014;209(12):1870-2.
32. and PoToH-IPW, Transmission PoP. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
33. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75(20):1794-802.
34. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler.* 2011;17(4):423-30.
35. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol.* 2004;31(4):304-9.
36. Wang H, Ding Y, Li X, Yang L, Zhang W, Kang W. Fatal aspergillosis in a patient with SARS who was treated with corticosteroids. *N Engl J Med.* 2003;349(5):507-8.
37. Yam LY, Lau AC, Lai FY, Shung E, Chan J, Wong V, et al. Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *J Infect.* 2007;54(1):28-39.
38. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 2015;386(9997):995-1007.
39. Barnard DL, Day CW, Bailey K, Heiner M, Montgomery R, Lauridsen L, et al. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-coV inhibitors for inhibition of SARS-coV replication in BALB/c mice. *Antivir Chem Chemother.* 2006;17(5):275-84.
40. Haagmans BL, Kuiken T, Martina BE, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, et al. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. *Nat Med.* 2004;10(3):290-3.
41. Haagmans BL, Osterhaus AD. Coronaviruses and their therapy. *Antiviral research.* 2006;71(2-3):397-403.
42. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, Ward S, Wolff B, Lho H, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA.* 2003;290(24):3222-8.
43. Sainz B, Jr., Mossel EC, Peters CJ, Garry RF. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). *Virology.* 2004;329(1):11-7.
44. Scagnolari C, Vicenzi E, Bellomi F, Stillitano MG, Pinna D, Poli G, et al. Increased sensitivity of SARS-coronavirus to a combination of human type I and type II interferons. *Antivir Ther.* 2004;9(6):1003-11.
45. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95-103.
46. Adedeji AO, Sarafianos SG. Future treatment strategies for novel Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Future Med Chem.* 2013;5(18):2119-22.
47. Bruno R, Sacchi P, Cima S, Maiocchi L, Novati S, Filice G, et al. Comparison of

- peginterferon pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles. *J Viral Hepat.* 2012;19 Suppl 1:33-6.
48. Cameron MJ, Kelvin AA, Leon AJ, Cameron CM, Ran L, Xu L, et al. Lack of innate interferon responses during SARS coronavirus infection in a vaccination and reinfection ferret model. *PLoS One.* 2012;7(9):e45842.
49. Cervantes-Barragan L, Zust R, Weber F, Spiegel M, Lang KS, Akira S, et al. Control of coronavirus infection through plasmacytoid dendritic-cell-derived type I interferon. *Blood.* 2007;109(3):1131-7.
50. Danesh A, Cameron CM, Leon AJ, Ran L, Xu L, Fang Y, et al. Early gene expression events in ferrets in response to SARS coronavirus infection versus direct interferon-alpha2b stimulation. *Virology.* 2011;409(1):102-12.
51. Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H. Inhibition of novel beta coronavirus replication by a combination of interferon-alpha2b and ribavirin. *Sci Rep.* 2013;3:1686.
52. Khalid M, Khan B, Al Rabiah F, Alismaili R, Saleemi S, Rehan-Khaliq AM, et al. Middle Eastern Respiratory Syndrome Corona Virus (MERS CoV): case reports from a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2014;34(5):396-400.
53. Kindler E, Jonsdottir HR, Muth D, Hamming OJ, Hartmann R, Rodriguez R, et al. Efficient replication of the novel human betacoronavirus EMC on primary human epithelium highlights its zoonotic potential. *MBio.* 2013;4(1):e00611-12.
54. Mordstein M, Neugebauer E, Ditt V, Jessen B, Rieger T, Falcone V, et al. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections. *Journal of virology.* 2010;84(11):5670-7.
55. Morgenstern B, Michaelis M, Baer PC, Doerr HW, Cinatl J, Jr. Ribavirin and interferon-beta synergistically inhibit SARS-associated coronavirus replication in animal and human cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;326(4):905-8.
56. Strayer DR, Dickey R, Carter WA. Sensitivity of SARS/MERS CoV to interferons and other drugs based on achievable serum concentrations in humans. *Infect Disord Drug Targets.* 2014;14(1):37-43.
57. Wong SS, Yuen KY. The management of coronavirus infections with particular reference to SARS. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2008;62(3):437-41.
58. Chan JF, Chan KH, Kao RY, To KK, Zheng BJ, Li CP, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect.* 2013;67(6):606-16.
59. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis.* 2015;212(12):1904-13.
60. de Wilde AH, Raj VS, Oudshoorn D, Bestebroer TM, van Nieuwkoop S, Limpens RW, et al. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon-alpha treatment. *J Gen Virol.* 2013;94(Pt 8):1749-60.
61. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, Feldmann F, Okumura A, Scott DP, et al. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med.* 2013;19(10):1313-7.
62. Hart BJ, Dyall J, Postnikova E, Zhou H, Kindrachuk J, Johnson RF, et al. Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol.* 2014;95(Pt 3):571-7.
63. Khalid M, Al Rabiah F, Khan B, Al Mobeireek A, Butt TS, Al Mutairy E. Ribavirin and interferon-alpha2b as primary and preventive treatment for Middle East respiratory syndrome coronavirus: a preliminary report of two cases. *Antivir Ther.* 2015;20(1):87-91.
64. Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans BL, Raj VS, Pontikis K, Koutsoukou A, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(6):528-32.
65. Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, Jung SI, Jang HC. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East respiratory syndrome: a case report. *Antivir Ther.* 2015.

66. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003;9(6):399-406.
67. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-6.
68. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(8):4875-84.
69. Barnard DL, Kumaki Y. Recent developments in anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus chemotherapy. *Future Virol*. 2011;6(5):615-31.
70. Chan KH, Chan JF, Tse H, Chen H, Lau CC, Cai JP, et al. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests. *J Infect*. 2013;67(2):130-40.
71. He WP, Li BA, Zhao J, Cheng Y. Safety of convalescent sera for the treatment of viral severe acute respiratory syndrome: an experimental model in rhesus macaque. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(19):3790-2.
72. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):447-56.
73. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Yan WW, Chan K, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest*. 2013;144(2):464-73.
74. Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, Lin JC, Chan PK, Peng MY, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;56(5):919-22.
75. Zhong X, Yang H, Guo ZF, Sin WY, Chen W, Xu J, et al. B-cell responses in patients who have recovered from severe acute respiratory syndrome target a dominant site in the S2 domain of the surface spike glycoprotein. *Journal of virology*. 2005;79(6):3401-8.
76. Corti D, Zhao J, Pedotti M, Simonelli L, Agnihothram S, Fett C, et al. Prophylactic and postexposure efficacy of a potent human monoclonal antibody against MERS coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(33):10473-8.
77. Du L, Zhao G, Yang Y, Qiu H, Wang L, Kou Z, et al. A conformation-dependent neutralizing monoclonal antibody specifically targeting receptor-binding domain in Middle East respiratory syndrome coronavirus spike protein. *Journal of virology*. 2014;88(12):7045-53.
78. Jiang L, Wang N, Zuo T, Shi X, Poon KM, Wu Y, et al. Potent neutralization of MERS-CoV by human neutralizing monoclonal antibodies to the viral spike glycoprotein. *Sci Transl Med*. 2014;6(234):234ra59.
79. Roberts A, Thomas WD, Guarner J, Lamirande EW, Babcock GJ, Greenough TC, et al. Therapy with a severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus-neutralizing human monoclonal antibody reduces disease severity and viral burden in golden Syrian hamsters. *J Infect Dis*. 2006;193(5):685-92.
80. Tang XC, Agnihothram SS, Jiao Y, Stanhope J, Graham RL, Peterson EC, et al. Identification of human neutralizing antibodies against MERS-CoV and their role in virus adaptive evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(19):E2018-26.
81. ter Meulen J, Bakker AB, van den Brink EN, Weverling GJ, Martina BE, Haagmans BL, et al. Human monoclonal antibody as prophylaxis for SARS coronavirus infection in ferrets. *Lancet*. 2004;363(9427):2139-41.
82. Ying T, Du L, Ju TW, Prabakaran P, Lau CC, Lu L, et al. Exceptionally potent neutralization of Middle East respiratory syndrome coronavirus by human monoclonal antibodies. *Journal of virology*. 2014;88(14):7796-805.
83. Burton DR, Saphire EO. Swift antibodies to counter emerging viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(33):10082-3.

84. Ying T, Li H, Lu L, Dimitrov DS, Jiang S. Development of human neutralizing monoclonal antibodies for prevention and therapy of MERS-CoV infections. *Microbes Infect.* 2015;17(2):142-8.
85. Zhang MY, Choudhry V, Xiao X, Dimitrov DS. Human monoclonal antibodies to the S glycoprotein and related proteins as potential therapeutics for SARS. *Curr Opin Mol Ther.* 2005;7(2):151-6.
86. Dyall J, Coleman CM, Hart BJ, Venkataraman T, Holbrook MR, Kindrachuk J, et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(8):4885-93.
87. Ooi EE, Chew JS, Loh JP, Chua RC. In vitro inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine. *Virology.* 2006;343:39.
88. Paton NI, Lee L, Xu Y, Ooi EE, Cheung YB, Archuleta S, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(9):677-83.
89. Vigerust DJ, McCullers JA. Chloroquine is effective against influenza A virus in vitro but not in vivo. *Influenza Other Respir Viruses.* 2007;1(5-6):189-92.
90. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, Wei Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* 2013;23(2):300-2.
91. AlGhamdi M, Mushtaq F, Awn N, Shalhoub S. MERS CoV infection in two renal transplant recipients: case report. *Am J Transplant.* 2015;15(4):1101-4.
92. Faure E, Poissy J, Goffard A, Fournier C, Kipnis E, Titecat M, et al. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? *PLoS One.* 2014;9(2):e88716.
93. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):465-522.
94. Stadler K, Ha HR, Ciminale V, Spirli C, Saletti G, Schiavon M, et al. Amiodarone alters late endosomes and inhibits SARS coronavirus infection at a post-endosomal level. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008;39(2):142-9.
95. Raj VS, Smits SL, Provacica LB, van den Brand JM, Wiersma L, Ouwendijk WJ, et al. Adenosine deaminase acts as a natural antagonist for dipeptidyl peptidase 4-mediated entry of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of virology.* 2014;88(3):1834-8.
96. Cao J, Forrest JC, Zhang X. A screen of the NIH Clinical Collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral research.* 2015;114:1-10.
97. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, Resnick H, Samudrala S, Ginocchio C, et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(7):609-18.
98. Shirato K, Kawase M, Matsuyama S. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection mediated by the transmembrane serine protease TMPRSS2. *Journal of virology.* 2013;87(23):12552-61.
99. Mo Y, Fisher D. A review of treatment modalities for Middle East Respiratory Syndrome. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2016.
100. Yamamoto M, Matsuyama S, Li X, Takeda M, Kawaguchi Y, Inoue JI, et al. Identification of nafamostat as a potent inhibitor of Middle East respiratory syndrome (MERS) corona virus S-mediated membrane fusion using the split protein-based cell-cell fusion assay. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016.

表 1. MERS-CoV に対する抗ウイルス療法 (4, 5)

| 特異的治療               | MERS におけるデータ   | SARS や他の呼吸器ウイルスにおけるデータ  | 安全性・副作用  | 日本での入手可能性   | 参考文献                    |
|---------------------|--|---|--|---|-------------------------|
| インターフェロン (及びその併用療法) | <p>in vitroでの試験では MERS-CoV は SARS より Type I (特に IFN-β)への感受性が高い。動物モデルで IFN-β1bに関するエビデンスあり。</p> <p>IFN-α2bとリバビリンの併用はin vitroでは、単独使用よりも低い濃度で抗 MERS-CoV 効果が認められた。サルでの MERSモデルにおける IFN-α2bとリバビリンの併用は臨床的、放射線的、ウイルス学的改善を認めた。IFNとリバビリンの併用療法は発症後期の5人の MERS患者に投与されたものの死亡を防げず、他の6人中3人の患者でも有効でなかった。発症早期や曝露後予防に使用されたケースシリーズで効果が認められたが、死亡率に殆ど影響がなかったケーススタディもあった。1つの後ろ向きコホート研究では、重症MERSにおいてリバピリンと IFN-α2aを投与したところ14日の時点では生存率が高かったが、28日死亡率は有意差がなかった。リバピリン・IFN-α2a併用群はHb低下がより大きかった(4.3 vs 2.1 g/L)。IFN-α-2aではIFN-α2bよりも</p> | <p>Type I (α, β), type II (γ), type III (λ) の IFNは、in vitroおよび一部の動物試験及び観察臨床研究にて有効であった。</p> <p>in vitroと動物モデルにおけるIFN-βとリバピリンの併用効果が確認されている。SARS患者での併用効果はその他の薬剤の追加でも消失しなかった。</p> | <p>骨髄抑制が出現した場合、投与量の減量もしくは投与の中止を検討する。肝炎の治療などで使用経験の多い医師の助言を仰ぐのが望ましい。</p> <p>SARS の臨床試験では、リバピリンの副反応が多かった (溶血、代謝異常、肝機能障害など)。</p> | <p>IFN はウイルス性肝炎や悪性腫瘍を適応疾患として、国内で認可されている。</p> <p>C 型慢性肝炎の治療に対し、IFN との併用での使用が認可されている。</p> | (11, 12, 14, 17, 39-65) |

|                     |   |  |   |   |                         |
|---------------------|---|--|---|---|-------------------------|
|                     | <p>IC50が高いため、予後が悪くなる可能性がある。</p> <p>MERSに対するIFN、リバビリン、ロピナビル・リトナビルの3剤併用療法に関しては、症例報告のみされている。</p>   |  |   |   |                         |
| ロピナビル・リトナビル         | <p>ロピナビルはin vitroでMERS-CoVの抑制効果が認められた。動物モデルにて予後改善効果があった。</p> <p>ヒトでのIFNとリバビリンとの併用報告あり。</p>      | <p>HIVプロテアーゼ阻害剤のin vitroでのSARSに対する効果に関してはあまりデータがない。観察研究では、ロピナビル/リトナビルでの併用療法の臨床効果に関して報告があり、1つの研究では死亡率の低下も認められた</p>  | <p>消化器系副作用が生じやすい。</p>                                 | <p>ロピナビル・リトナビルは抗HIV薬として国内で認可されている。</p>    | (10, 17, 59, 64, 66-69) |
| 回復期血漿               | <p>in vitroではMERS-CoV特異抗体のレベルによって中和効果が認められる。ラクダの高力価血清は感染マウスでのウイルス排除を促進した。ヒトにおける臨床研究が進行中である。</p> | <p>SARSでのRCTはなし。重症H1N1インフルエンザA(pdm09)におけるRCTで高免疫グロブリンの使用につき支持されている。観察データではSARS, H1N1インフルエンザA(pdm09)や他のインフルエンザでの効果があった。</p> <p>SARS-CoVを含む蓄積データによるメタアナリシスでは回復者血清/血漿投与群で有意に死亡率が低かった。</p> | <p>血液製剤としての一般的なリスクがある。MERS抗体が含まれることを事前に確認する必要がある。</p> | <p>現時点では利用可能でなく、入手の可能性は疫学的状況等にも左右される。</p> | (17, 27, 28, 57, 70-75) |
| モノクローナル・ポリクローナル中和抗体 | <p>MERS-CoVのスパイク蛋白に対する新規モノクローナル抗体には強い中和効果はある。強力なMERS-CoV中和抗体が最近感染者のメモ</p>                       | <p>SARS-CoVのスパイク蛋白に対し、in vitroにおける強い中和効果あり。</p>  | <p>ヒトにおける研究はなされていない。</p>                              | <p>現時点では利用可能でなく、入手の可能性については不明</p>         | (76-85).                |

|  |   |  |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|
|  | <p>リーB細胞より分離され、また、ヒトのポリクローナル中和抗体がウシの導入染色体より産生されている。マウスモデルではラクダの抗体が予防と治療に有効であった。マウスモデルではヒトのモノクローナル抗体が治療と予防に効果があった。</p> |  |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|

表 2. MERS-CoV に対する抗ウイルス作用を有しうる他の薬剤 (4, 5)

| 薬剤名           | エビデンス   | 日本での入手可能性                            | 参考文献                        |
|---------------|---|--------------------------------------|-----------------------------|
| クロロキン         | <p>in vitro にて通常の経口投与量で達成可能な濃度にて、MERS-CoV の増殖抑制効果あり。インフルエンザを含む多種のウイルスの in vitro での抑制効果あり。</p> | <p>皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデスに対し承認あり</p> | <p>(86-90)</p>              |
| ミコフェノール酸(MMF) | <p>幅広い抗ウイルス作用があり、in vitro にて通常の経口投与量で達成可能な濃度にてMERS-CoVの抑</p>                                  | <p>臓器移植における拒絶反応の抑制に対し承認</p>          | <p>(58, 59, 62, 91, 92)</p> |

|                 |   |                                    |          |
|-----------------|---|------------------------------------|----------|
|                 | 制効果あり。in vitroにてIFN-β1bとの相乗効果有り。MERS-CoVの動物モデルではMMF単独使用ではウイルス増殖を促し、予後を悪化させた。腎移植後のMMF内服中にMERSに感染し、MMF減量にて生存した例がある。IFN-β1bとの併用にてEC <sub>50</sub> の低下あり。 | あり                                 |          |
| クロルプロマジン        | EC <sub>50</sub> である3.0 μmolの用量でMERS-CoVの複製を阻害し、早期に感染を阻害することが予測される。   | 精神神経疾患、消化器症状、催眠鎮静鎮痛剤の効力増強などに承認あり   | (68)     |
| ロペラミド           | 低いマイクロモル濃度(4~6 μmol)で他のコロナウイルス2種を阻害する   | 下痢症に承認あり                           | (68, 93) |
| アミオダロン          | 効果は確認されていないが、後期エンドソームレベルでエンドサイトーシス経路を変更することによりSARS-CoV増殖を阻害することが知られており、MERS-CoV感染に対しても同様の効果がありうる。   | 致死的不整脈(心室細動、心室性頻拍など)で他薬剤無効時などに承認あり | (94)     |
| アデノシンデアミナーゼ     | DPP4に結合するタンパク質であるため、MERS-CoVとDPP4への結合に競合し、in vitroでMERS-CoV感染のアンタゴニストとして作用することが確認されている。   | 未承認薬であることから一般的な使用は難しい              | (95)     |
| ニタゾキサニド         | in vitroでのMERS-CoVに対する活性は確認されておらず、動物モデルでの検討もない。SARSにおけるデータもないが、小児の呼吸器感染や成人の非複雑性インフルエンザにおける2つのRCTで有効性が示されている。2つの非ヒト感染コロナウイルスに対し、in vitroでの有効性が確認されている。 | 未承認薬。海外では抗寄生虫薬として使用されている           | (96, 97) |
| ナファモスタット・カモスタット | セリンプロテアーゼ阻害   | ナファモスタ                             | (98-100) |

|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
|  | <p>剤であるナファモスタットが、ウイルスと細胞の膜癒合を阻害することにより MERS-CoV の感染を <i>in vitro</i> で阻害することが確認されている。同様にセリンプロテアーゼ阻害剤であるカモスタットが高度に分化した肺組織由来の細胞では MERS-CoV の侵入を阻害することが <i>in vitro</i> で確認されている。</p> | <p>ットは注射剤が膵炎の急性症状、DIC、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止に対し承認あり。薬剤の血管外漏出による壊死、アナフィラキシー、電解質異常、出血の増悪の恐れがある。カモスタットは内服薬が慢性膵炎における急性症状の緩解及び術後逆流性食道炎に対し承認あり。アナフィラキシーなどの恐れがある。</p> |  |
|--|--|---|--|