



©一般社団法人 日本環境感染学会

MERS 感染予防のための暫定的ガイドンス

(2015年6月25日版)

制作 一般社団法人 日本環境感染学会 MERS 感染対策委員会

執筆者一覧

委員長 金光敬二 (福島県立医科大学)

委員 飯沼由嗣 (金沢医科大学) 尾家重治 (山口大学)
加來浩器 (防衛医科大学校) 竹村 弘 (聖マリアンナ医科大学)
舘田一博 (東邦大学) 柳原克紀 (長崎大学) (五十音順)

編集協力者 山本夏男 (福島県立医科大学)
仲村 究 (福島県立医科大学)

目次

目次	1
1. はじめに	2
2. 感染症法上の取扱い基準	3
1) 感染が疑われる患者の要件	
2) 届出基準	
3. 疫学情報	6
4. MERS コロナウイルス	8
5. 臨床症状	10
1) 臨床像	
2) 臨床経過	
3) 検査所見	
4) 予後不良因子	
6. 診断のための検査	12
1) 検体採取	
2) 地方衛生研究所におけるスクリーニング検査	
3) 国立感染症研究所における確定検査	
7. 一般的な院内検査を行う際の注意点	13
8. 画像検査を行う際の注意点	14
9. 感染経路と感染予防策	15
1) 感染経路	
2) 感染予防策	
3) 曝露後の対策	
10. 消毒薬と消毒範囲	18
11. 治療・ワクチン	19
12. 針刺し・切創／皮膚・粘膜汚染時の対応	20
13. MERS 疑似症例が発生した際の対応	21
別紙 1. 国内で MERS 患者に接触した者への対応について	26
別紙 2. MERS 疑似症患者が発生した場合の自治体向け暫定的対応フロー	27
参考文献	28

1. はじめに

中東呼吸器症候群(Middle East respiratory syndrome: MERS)は、2012年に英国で初めて原因ウイルスが同定された新興感染症である。これまでにサウジアラビアやアラブ首長国連邦などのアラビア半島諸国において、散发例と院内感染事例がしばしば発生しており、欧米諸国、北アフリカ地域、東南アジア地域への輸入事例も報告されている。ところが2015年5月に、韓国において中東から帰国した68歳男性を契機に、複数の医療機関で多くの患者が発生し、大きな社会問題となった。この事態は、我が国にとっても重大な関心事であり、厚生労働省は中東・韓国からの入国者、帰国者に対する検疫体制の強化や、万が一の患者発生に備えた全国での診断・治療体制を整備することとなった。

MERS対策は、感染症指定医療機関だけでなく全ての医療機関が直面している課題である。そこで、日本環境感染学会ではMERS感染対策委員会を立ち上げ、「MERS感染予防のための暫定的ガイドンス」を作成することとなった。本ガイドンスが、多くの医療機関にとってMERSに対する感染対策を考える上での一助となれば幸いである。

<留意事項>

- 現時点（2015年6月18日現在）ではMERSについて明確にされていない部分も多く、暫定的なガイドンスである。
- 日本環境感染学会のMERS感染対策委員会は、事務局を通して本ガイドンスの改善に繋がる意見を随時e-mailにて受け付ける。
(E-mail address : jsipc@kankyokansen.org)

2. 感染症法上の取り扱い基準

感染症の予防及び感染症の患者の医療に関する法律（以下、感染症法）では、MERS は 2015 年 1 月 21 日から 2 類感染症に規定された。法に基づく届出は、（ア）患者（確定例）、（イ）無症状病原体保有者、（ウ）疑似症患者、（エ）感染症死亡者の死体、（オ）感染症死亡疑い者の死体の 5 つである。

1) 感染が疑われる患者の要件

MERS が疑われる患者の要件は、今回の韓国での発生を踏まえて、厚生労働省健康局結核感染症課長から「韓国における中東呼吸器症候群（MERS）の発生について¹」、「韓国における中東呼吸器症候群（MERS）への対応について²」及び「中東呼吸器症候群（MERS）の国内発生時の対応について³」が通知され、以下のように変更となった(別紙 2 参照)。

患者が次のア、イ又はウに該当し、かつ、他の感染症又は他の病因によることが明らかでない場合、中東呼吸器症候群への感染が疑われるので、中東呼吸器症候群を鑑別診断に入れる。ただし、必ずしも次の要件に限定されるものではない。

ア 38℃以上の発熱及び咳を伴う急性呼吸器症状を呈し、臨床的又は放射線学的に肺炎、ARDS などの実質性肺病変が疑われる者であって、発症前 14 日以内に対象地域（※）に渡航又は居住していたもの

【※対象地域：アラビア半島又はその周辺諸国】

イ 発熱を伴う急性呼吸器症状（軽症の場合を含む。）を呈する者であって、発症前 14 日以内に対象地域（※）において、医療機関を受診若しくは訪問したもの、MERS であることが確定した者との接触歴があるもの又はヒトコブラクダとの濃厚接触歴があるもの

ウ 発熱又は急性呼吸器症状（軽症の場合を含む。）を呈する者であって、発症前 14 日以内に、対象地域か否かを問わず、中東呼吸器症候群が疑われる患者を診察、看護若しくは介護していたもの、中東呼吸器症候群が疑われる患者と同居（当該患者が入院する病室又は病棟に滞在していた場合を含む。）していたもの又は中東呼吸器症候群が疑われる患者の気道分泌液若しくは体液等の汚染物質に直接接触したもの

2) 届出基準

前項に、「感染が疑われる患者の要件」を示したが、厚生労働省が発表した MERS の定義および臨床的特徴を下欄に記載する。医師は、ア 患者(確定例)、イ 無症状病原体保有者、ウ 疑似症患者、エ 感染症死亡者の死体、オ 感染症死亡疑い者の死体、について届出義務がある。

(1) 定義
コロナウイルス科ベータコロナウイルス属の MERS (Middle East Respiratory Syndrome) コロナウイルスによる急性呼吸器症候群である。
(2) 臨床的特徴
ヒトコブラクダが MERS コロナウイルスを保有しており、ヒトコブラクダとの濃厚接触が感染リスクであると考えられている。一方、家族間、感染対策が不十分な医療機関などにおける限定的なヒト-ヒト感染も報告されている。中東諸国を中心として発生がみられている。 潜伏期間は 2～14 日(中央値は 5 日程度)。無症状例から急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を来す重症例までである。典型的な病像は、発熱、咳嗽等から始まり、急速に肺炎を発症し、しばしば呼吸管理が必要となる。下痢などの消化器症状のほか、多臓器不全 (特に腎不全) や敗血症ショックを伴う場合もある。高齢者及び糖尿病、腎不全などの基礎疾患を持つ者での重症化傾向がより高い。

ア 患者(確定例)

医師は、(2)の臨床的特徴を有する者について、「感染が疑われる患者の要件」に該当すること等から中東呼吸器症候群が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、病原体の少なくとも 2 つの遺伝子領域が確認されたことから、当該者を中東呼吸器症候群と診断した場合には、法第 12 条第 1 項の規定による届出を直ちに行わなければならない。この場合において、検査材料は同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

イ 無症状病原体保有者

医師は、診察した者が(2)の臨床的特徴を呈していないが、次の表の左欄に掲げる検査方法により、病原体の少なくとも 2 つの遺伝子領域が確認されたことから、当該者を中東呼吸器症候群の無症状病原体保有者と診断した場合には、法第 12 条第 1 項の規定による届出を直ちに行わなければならない。この場合において、検査材料は同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

ウ 疑似症患者

医師は、(2)の臨床的特徴を有する者について、「感染が疑われる患者の要件」に該当すること等から中東呼吸器症候群が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、病原体の少なくとも1つの遺伝子領域が確認されたことから、当該者を中東呼吸器症候群の疑似症と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。この場合において、検査材料は同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

エ 感染症死亡者の死体

医師は、(2) MERS の臨床的特徴を有する死体について、「感染が疑われる患者の要件」に該当すること等から中東呼吸器症候群が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、病原体の少なくとも2つの遺伝子領域が確認されたことから、当該者を中東呼吸器症候群により死亡したと判断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。この場合において、検査材料は同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

オ 感染症死亡疑い者の死体

医師は、(2)の臨床的特徴を有する死体について、「感染が疑われる患者の要件」に該当すること等から中東呼吸器症候群により死亡したと疑われる場合には法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	鼻腔吸引液、鼻腔拭い液、 咽頭拭い液、喀痰、気道吸引液、 肺胞洗浄液、剖検材料
検体から直接の PCR 法による病原体の遺伝子の検出	

3. 疫学情報

2012年9月3日、サウジアラビアへの渡航歴を有する49歳のカタール人が急性呼吸器症状を呈し、同月7日にはドーハの病院へ入院となる。しかし、病状が好転しないためにロンドンへ緊急移送され治療を受けることになった。その時に採取された検体を英国健康保護局 (Health Protection Agency, HPA) が分析したところ、同月23日に新型のコロナウイルスを分離した。しかも、このウイルスは同年6月に呼吸不全と腎不全にて死亡した60歳のサウジアラビア人男性から分離され、オランダのエラスムス大学に保存されていたものと高い相同性を有することが判明した。その後の調査の結果、同年4月にヨルダンの医療機関で発生した謎の呼吸器感染症アウトブレイク事例の原因ウイルスと一致したことも判明した。

2013年5月2日にサウジアラビア保健省は東部のアル・アーシャ(Al-Ahsa)で複数の医療施設における院内感染事例を通知した。これを受けて世界保健機構(WHO)はすべての加盟国に通常と異なる呼吸器患者の発生に注意する旨の通知をおこなった。5月8日にはフランス保健省が、中東から戻った64歳の男性の気管支洗浄液からウイルスが検出されたこと、その患者と同室だった51歳男性が接触者調査の一環でウイルスが陽性となったことを報告した。

2014年4月6日にはアラブ首長国連邦で看護師として勤務していた、45歳フィリピン人女性が院内感染により発症し、同月10日に死亡した。この事態をうけて医療従事者におけるスクリーニング検査が行われたが、結果を待たずしてフィリピンに帰国した男性看護師が同月16日に大使館からの通報を受けてフィリピンで隔離となった。その際、マニラ空港に出迎えた家族は停留、空港関係者及び搭乗者は健康監視の対象となった。4月13日にはマレーシアでイスラムの巡礼から帰国した54歳男性がMERSにより死亡した。この事態を受けてマレーシア衛生当局は、村民を対象とした健康スクリーニングを実施し、64名の有症者を隔離、197名の接触者を健康監視とした。4月27日にはサウジアラビアで働いていた米国人の男性医療従事者が帰国後に呼吸器症状を発症したが、2003年のカナダでの重症急性呼吸器症候群(Severe acute respiratory syndrome, SARS)での教訓が生かされて直ちに陰圧隔離、空気感染対策、接触感染予防策が行われ二次感染は発生しなかった。

2015年5月11日には中東から帰国した68歳の韓国人男性が発症した。当初、MERSの発生がないバーレーンへの渡航であると申告していたことから診断が遅れ、その間に受診、入院した複数の医療機関において院内感染事例が発生した。当該病院では、同室となった患者、その家族、医療スタッフ、同じ病棟の患者での感染が拡大した。さらに発症していた患者が担当医の

制止をきかずに香港、中国と旅行したことから、航空機やリムジンバスの同乗者などに多くの濃厚接触者が停留となる事態が発生した。さらに同病棟の発症者が転院した先の医療施設で三次感染が発生するなど、複数の医療機関を巻き込んだ院内感染事例となっている(図1)。

6月8日に、WHOによる合同調査が開始され、初期段階での情報公開の遅れ、ある特定の施設への患者集中による感染対策の破綻などが感染拡大の原因の一つであると指摘した。6月13日現在138名(うち13名死亡)が確認されている(図2)。

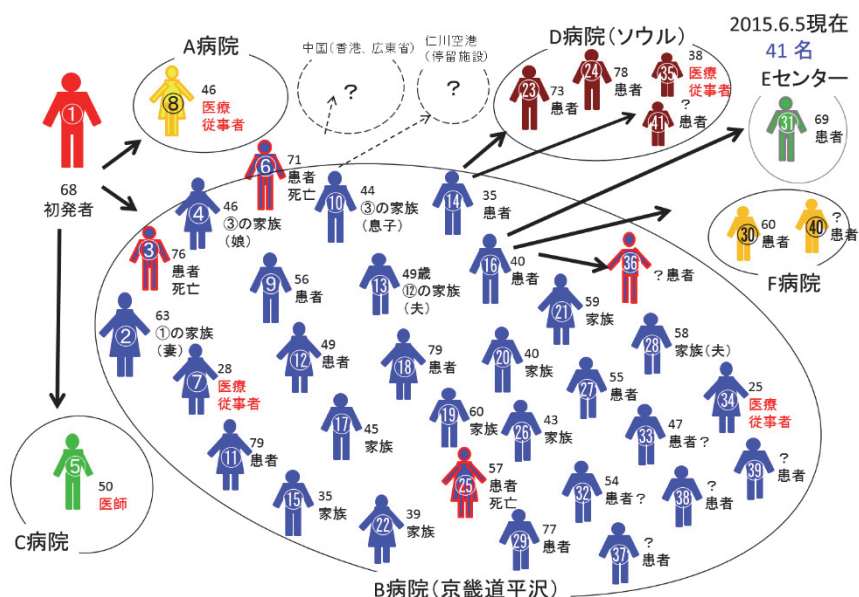


図1 韓国MERSの初期段階での発生状況

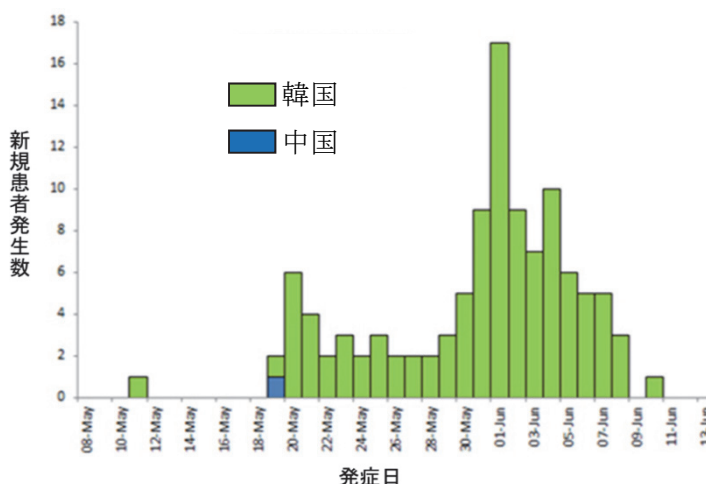


図2 韓国及び中国におけるMERS発生状況

出典: WHOホームページ

4. MERS コロナウイルス

MERS コロナウイルス(以下 MERS-CoV)は、ベータコロナウイルスに属する一本鎖(+) RNA ウイルスである。2002~2003 年に中国・台湾・香港を中心に流行した SARS コロナウイルスも同じベータコロナウイルスに属する。コロナウイルスは、表層にエンベロープを有するとともに、特徴的な突起様構造物(太陽のコロナに類似)を保有することからこの名前が付けられている(図 3)。一般には、かぜ症候群としての呼吸器感染症や腸管感染症の原因となるが、近年、SARS-CoV や MERS-CoV など病原性の強いウイルスが出現して注目されている^{4,6}。

MERS の最初の報告は、2012 年の 6 月サウジアラビアのジッダで発症した致死性肺炎の 1 例に遡る。SARS-CoV と相同性の高いウイルスが原因病原体として分離され MERS-CoV と命名された。その後、中東地域での発症例、及び中東からの旅行者を介したと考えられる MERS 患者が散発的に報告されている(「3. 疫学情報」参照)。

MERS-CoV のゲノムは、ウイルス RNA と N タンパクから構成されており、表層にはエンベロープに加えスパイクタンパク S、M、E が存在する。特に S タンパクが宿主細胞への付着と侵入に重要であり、蛋白分解酵素による S タンパクの開裂によりウイルスの細胞への感染が進行する(図 4)⁵。最近になって、MERS-CoV の宿主側受容体として dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) が特定されている⁷。興味深いことに、気道の上皮細胞に加えて腎臓においても DPP4 の発現が高いことが知られている。MERS では、呼吸不全に加えて腎障害がみられることも多く、本症の発症病態・重症化機序を考える上からも重要である。

コロナウイルスは、ヒト以外にイヌ、ネコ、ウシ、ブタなどの呼吸器・腸管感染症の原因となる人獣共通病原体である。SARS ではコウモリを介して感染が伝播されることが報告された。MERS-CoV は、中東諸国のヒトコブラクダやコウモリが保有動物とされており、ヒトコブラクダに接触した人に感染者が多くみられる⁴。2003 年と 2013 年に採取されたラクダの血清から高率に MERS-CoV のスパイクタンパクに対する抗体が検出されている⁸。特に、MERS が報告される以前の 2003 年の保存血清からも抗体が検出されていることから、ラクダにおける MERS-CoV(あるいは類縁ウイルス)の地域内伝播が以前より生じていたことを示す事実である。ラクダからヒトへの感染に関しては、気道分泌物、未滅菌ミルク、尿、便などを介した感染の可能性が想定されている。サウジアラビアにおいて 2012~2013 年に採取された約 10,000 人の成人血清において、MERS-CoV に対する抗体が検出されたのはわずかに 0.15%であった⁹。この事実は、少なくともこの時点においては、MERS の地域内の蔓延は生じていなかったことを示している。また、これまでの疫学情報から得られた MERS の基本再生産数 (Ro: 1 人の感染者から感染して発症する二次感染者数の平均) は 0.60~6.7^{10,11} と報告されている。

MERS-CoV がどのような進化の中で出現し、そしてこれから先、どのような変異を起こしていくのか予測は困難である。これまでの分子疫学情報から、MERS-CoV の変異頻度は $1.12 \times 10^{-3}/\text{site}/\text{year}$ と報告されている¹²。また、ウイ

ルス表層のスパイクタンパクの変異が宿主細胞への付着・侵入性に大きく影響を与えることも報告されており、今後のウイルスの変異(付着・侵入性、病原性)には十分注意して対応する必要がある。

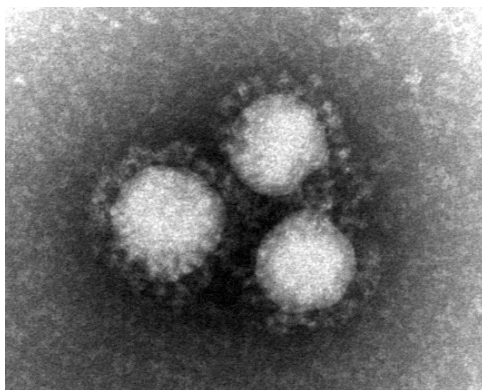


図 3. MERS-CoV の電顕像 (国立感染症研究所)
ウイルス粒子の表層にみられる突起物が“太陽のコロナ”のようにみえることからコロナウイルスと命名された。

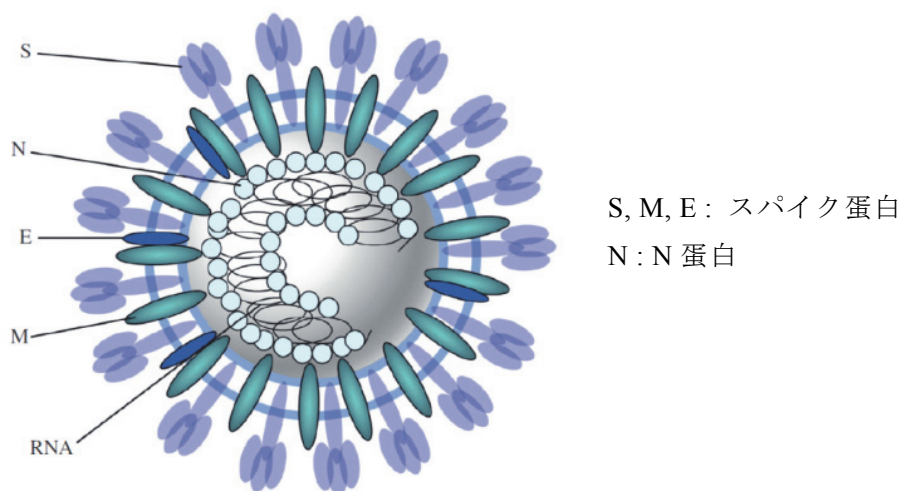


図 4. MERS-CoV の構造模式図
S タンパクが宿主細胞への付着・侵入に関与していることが明らかとなっている。文献 5 より引用

5. 臨床症状

1) 臨床像

MERS の臨床像は、無症状から急性上気道炎、急速進行性の肺炎、呼吸不全、敗血症ショック、多臓器不全による死亡まで様々である⁴。やや男性が多く、患者は成人が 98%を占めるが(中間値 50 歳)、小児も罹患しうる。入院を必要とする患者の多くは合併症を有しており、致死率は約 35%と報告されている。38℃を超える発熱、咳嗽、息切れなどの症状の頻度が高い(表 1)^{13,14}。

2) 臨床経過

ヒト-ヒト感染のデータによれば、潜伏期の中間値は 5 日(範囲：2~14 日間)であり、症状の出現から入院まで約 4 日間、重症患者において ICU 入室まで約 5 日間、死亡まで約 12 日間とされる。潜伏期を経て、悪心、悪寒、倦怠感、嘔気、筋肉痛、鼻炎などの前駆症状が出現し、その後、急性の呼吸器感染症状が出現する。更に重症化した場合には、肺炎、ARDS、腎不全、多臓器不全などに進行する。

3) 検査所見

血液検査所見は非特異的であるが、SARS や他の重症ウイルス性疾患同様に、白血球減少、特にリンパ球減少がみられる。血小板減少、LDH の上昇が認められる場合もある。

胸部 X 線、CT では、ウイルス性肺炎、ARDS に相当する像(肺門部浸潤影、斑状陰影、スリガラス様陰影など)を示す。病変は上葉よりも下葉に多く、SARS よりも進行が早い。

ウイルス血症やウイルス尿がみられる場合もあるが、気道検体に比較するとウイルス量は非常に少ない。上気道部の検体よりも、下気道の検体においてウイルス量は多い。感染 1 ヶ月後まで MERS-CoV が検出されることがあり、アウトブレイクの一因とも考えられている¹⁵。

4) 予後不良因子

免疫不全、合併症(肥満、糖尿病、心疾患、肺疾患など)、併発する感染症、低アルブミン値、65 才以上の高齢、などが予後不良因子とされる。

表 1. MERS 患者における主な症状の出現率

症状	陽性者数 / 全患者数	出現率 (範囲*)
発熱	103 / 146	70.5% (35% - 98%)
咳嗽	99 / 146	67.8% (54.3% - 83%)
息切れ	97 / 146	66.4% (59% - 92%)
下痢	36 / 146	24.7% (6% - 30%)
嘔吐	32 / 134	23.9% (6% - 30%)
筋肉痛	33 / 146	22.6% (6% - 25%)
咽頭痛	12 / 76	15.8% (6% - 21%)
胸痛	8 / 64	12.5% (6% - 15%)
頭痛	18 / 146	12.3% (6% - 17%)
喀血	16 / 146	11.0% (6% - 17%)

(文献 13 より改変)

*文献 13 は 4 つの研究報告を紹介している。範囲とはそれぞれの研究報告での症状の出現率の上限と下限を示している。

6. 診断のための検査

1) 検体採取

検体は、鼻腔吸引液、鼻腔拭い液、咽頭拭い液、喀痰、気道吸引液、肺胞洗浄液等を採取する。下気道検体(気道吸引液・喀痰など)の方が、上気道検体と比較し PCR 検査の陽性率が高い。しかし、下気道検体の採取にはエアロゾルが発生するため、十分な注意が必要である。1 回の検査につき 2 本を採取する。保健所による検体回収後に、地方衛生研究所と国立感染症研究所のそれぞれに検体が送付される。MERS の検査は、地方衛生研究所ならびに国立感染症研究所で並行して行われる³(別紙 2 参照)。

2) 地方衛生研究所におけるスクリーニング検査

RNA の抽出ならびにリアルタイム RT-PCR 法により MERS-CoV の 1 つの遺伝子領域を確認する。PCR 検査に要する時間は、概ね 3 時間程度である(再検査となる際はこの限りではない)。

3) 国立感染症研究所における確定検査

リアルタイム RT-PCR 法及びコンベンショナル PCR 法によって、MERS-CoV の 2 つの遺伝子領域を確認し、MERS の確定診断を行う。

7. 一般的な院内検査を行う際の注意点

現時点では MERS-CoV の病原性や伝播経路にまだ不明瞭な点も多いことから、具体的な情報が整理されるまでは、MERS-CoV を含む可能性のある検体の取扱いについては、適切な予防策を行う¹⁶⁻¹⁹。

MERS 疑似症例の検体の取り扱いで受けるリスクを最小限にするためには、臨床医や看護師などの臨床側のスタッフと、検査室側スタッフとで連携が必要不可欠であり、輸送する前に確実に検査部門へ伝える必要がある。また、検体の運搬(輸送)担当者、検体受付担当者、臨床検査技師など、検体を採取した後、結果が判明するまでのプロセスに関わる可能性があるすべての職種との情報共有が必須である。提出する検体を認識できる標識を付け、検査伝票とともに密封可能な漏れ防止容器に入れて運搬する¹⁷。栓の開封や容器破損などによる汚染の可能性があるエアシューターによる移送は行わず、手渡しで運搬する¹⁷。

MERS 疑似症例の検体検査を行う際は、バイオセーフティレベル 2 以上の環境で、手袋、ガウン、サージカルマスク、ゴーグルなどの个人防护具(PPE)を着用する¹⁶⁻¹⁹。エアロゾルが発生する可能性のある操作(容器の開封、分注、希釈、攪拌など)は、クラス 2 バイオセーフティキャビネット内で行う必要がある。使用後には、消毒用エタノール、次亜塩素酸ナトリウムなどで作業スペースや検査機器の清拭・消毒を行う。一連の作業後、検査室より離れる前に着用していた PPE を脱ぐとともに必ず手指消毒を行う。

MERS の疑いがある時は、緊急性が低い検査は控えることが望ましい。治療上必要な場合でも、外注検査項目によっては特殊な前処理が必要なものがあるため、検査部門、外注検査受託業者との確認が必要である。外部施設への輸送の必要がある場合には、WHO の「感染性物質の輸送規則に関するガイダンス 2013-2014」等を参考に、容器と表示を適切に順守して輸送する²⁰。

8. 画像検査を行う際の注意点

MERS 疑似症例および確定例については、他の患者や医療従事者への感染リスクを考え、医学的な必要性がなければ、隔離病室や区域からの患者の移動は避ける必要がある。そのため、画像検査については、ポータブル X 線撮影装置を MERS 患者専有で使用するのが望ましい²¹。

放射線技師や介助する医療従事者は、サージカルマスク、ガウン、ゴーグルやフェースシールド、手袋などの適切な PPE を着用する。患者との接触後は、直ちに流水および抗菌石鹸による手洗いを行う。また、気管内挿管・人工呼吸器管理下の患者においては、CT 撮影時の用手人工換気でもエアロゾルによる感染リスクが増加する可能性があるため、N95 マスクや長袖ガウンを着用する²¹。

患者との直接接触、あるいは飛沫により汚染される可能性があるもの(カバー類など)については、ディスポーザブル製品を使用する。使い捨てできない器具(CT 装置の寝台など)については、使用後に消毒用エタノール、70%イソプロパノール、次亜塩素酸ナトリウム(1,000ppm)などで清拭・消毒を行う²²。

9. 感染経路と感染予防策

1) 感染経路

MERS については不明な点も多いが、飛沫感染及び接触感染が主な感染経路である。医療機関内感染が多く報告されており、適切な PPE を着用していない医療従事者が感染している。インフルエンザのような市中での持続的なヒト-ヒト感染は、現在のところ起こっていない。また、2015 年の韓国の事例では、MERS 患者と異なる病室でも発症者がみられた。一方、病室の空調設備からウイルスが検出され、空気感染の可能性が考えられた。しかし、ドアノブや手すりからもウイルスが検出されており、環境を介する接触感染でも説明可能である。今までの疫学研究からは、空気感染する十分な根拠は示されていない。

2) 感染予防策

① 呼吸器防護(respiratory protection)

主な感染経路は飛沫感染と接触感染である。特に、気管内挿管、気道吸引などではエアロゾルが発生する可能性があり、N95 マスクが推奨される。疫学的研究からは空気感染は否定的であるが、MERS の感染経路が完全に解明されている訳ではない。サージカルマスクまたは N95 マスクを使用するかについては「③個人防護具」で述べる。

② 接触感染予防策(contact precaution)

飛沫感染の次に重要な感染経路は、接触感染である。患者の喀出した痰、糞便、尿からもウイルスが検出されることが知られており^{23,24}、接触感染予防策を行う。手袋、ガウン、ゴーグルまたはフェースシールド等を着用する。フランスの院内感染事例では、トイレや洗面所で排泄物等を介して感染した可能性があることが報告されている²⁴ ので、排泄物の処理、トイレの清掃・消毒には注意が必要である。

③ 個人防護具(personal protective equipments, PPE)

飛沫感染予防策および接触感染予防策が必須であり、サージカルマスク、手袋、ガウン、ゴーグルまたはフェースシールド等の PPE が必要である。WHO は MERS 患者の診療において常に N95 マスクの着用を求めている。韓国の事例においても、2015 年 6 月 15 日現在、MERS 患者は全て医療施設内感染あるいは家族内感染であり、空気感染は示唆されていない。しかし、CDC は暫定的ガイダンスの中で、空気感染予防策を求めている。この理由は、MERS

の感染様式が完全に解明されていないこと、MERS の致死率が高いこと、特異的な治療が存在しないこと、等が推察される。本ガイドンスでは、上記のような背景から、「サージカルマスク(または N95 マスク)」との標記をしばしば用いている。

いずれのマスクを選択した場合においても、適切な装着が重要である。サージカルマスク着用のポイントは、ノーズフィッターを鼻の形に合わせ、サージカルマスク下端を引いて顎を覆い、顔とサージカルマスクの間にすき間ができないようにする。N95 マスク着用では、両手で鼻金を顔に合わせて押し曲げ、顔面に確実に密着させ、空気の漏れが無いことを毎回シールチェックにて確認する。また、事前にフィットテストを行い、訓練しておく。

手袋、ガウン、エプロン、ゴーグルまたはフェースシールドは、接触感染予防策に必須である。いずれもディスポーザブルの製品を用いる。汚染した手袋等からの感染を避けるため、適切な着脱手技が必要であり、施設で着脱の手順を決めておく。そのため、事前に PPE の着脱訓練を行っておく。

④ 外来での診療

第一種または第二種感染症指定医療機関で診察することが基本である。しかし、一般病院も MERS 疑似症例が来院する可能性を考えておく必要がある。この場合は、「13. MERS 疑似症例が発生した際の対応」のフローを参照されたい。外来診療では、標準予防策に加えて、飛沫感染予防策、接触感染予防策を行う。患者にはサージカルマスクを着用させ、医療従事者もサージカルマスク(または N95 マスク)を着用する。患者と接触する際に手袋を着用し、湿性生体物質に触れる可能性がある場合は、ガウン、ビニールエプロン、ゴーグルまたはフェースシールドなどを着用する。他の外来患者と動線が交差しないような場所で診療を行う(少なくとも 2m 以上の空間が必要)。空調が独立していることが望ましいが、少なくとも換気が良好な個室を使用する。

⑤ 入院時の病室

MERS 患者に適応すべき予防策は標準予防策に加え、飛沫感染予防策、接触感染予防策である。入院を要する症例では、エアロゾルが発生するような処置(気管内挿管、気道吸引など)が必要な場合があるため、陰圧室で外側換気が望ましい。部屋の換気を目安として、機械的な換気によって少なくとも 1 時間に 6~12 回の換気ができる部屋、あるいは患者当たり 1 秒間に 60 リットルの自然換気できる部屋が推奨される。個室が確保できず複数の MERS 確定例がいる場合は、同じ病室に集めて管理することを検討する²²。

⑥ 患者の移動・移送

MERS 患者、疑似症例の移動、移送はなるべく行わない。やむを得ない場合は、患者にサージカルマスクを着用させて、他の患者と時間的、空間的に交差しない経路・方法で移動・移送を行う。移動・移送先には事前に連絡し、適切な対応を取れるようにする。感染症指定医療機関などへ移送する場合は、保健所等の行政の指示に従って行う³。韓国の事例では、適切な防護を行わずに搬送を担当した職員が感染しているため、運転手や補助者はサージカルマスク(または N95 マスク)を着用するなど、適切な防護を行った上で搬送する事が重要である。

3) 曝露後の対策

必要な感染予防策を講じずに、MERS 患者の診察、搬送等に従事した者等(濃厚接触者)については、当該患者と接触した可能性のある日から 14 日間の健康観察及び外出自粛が要請される(別紙 1 参照)。

MERS 患者と直接的な接触はないが、同じ病棟に滞在する等の濃厚でない接触があった者や、適切な PPE を着用し MERS 患者に接した者等(その他の接触者)については、当該患者と接触した日から 14 日間の健康観察が必要となる(別紙 1 参照)。よって、医療機関は接触者リストを作成する³。

10. 消毒薬と消毒範囲

MERS-CoV は、エンベロープを有する。したがって、本ウイルスの消毒薬抵抗性は高くない。しかし、MERS の致死率は約 35% と高く、また本ウイルスに関する詳細について不明な点もあるため、厳重な消毒で対応する。80°C で 10 分間などの熱水、次亜塩素酸ナトリウム、消毒用エタノールなどの消毒薬による消毒を行う²⁵⁻³²。

1) 手指衛生

速乾性 (アルコール擦式) 手指消毒薬を用いる。

2) 医療機器

80°C で 10 分間などの熱水や蒸気が適している。ただし、非耐熱性の場合は、次亜塩素酸ナトリウム (1,000ppm) への 30 分間浸漬などを行う。また、消毒用エタノール清拭も有効である。2 度拭きを行う。

3) 環境

手指が頻回に接触する箇所を中心に、次亜塩素酸ナトリウム (1,000ppm) や消毒用エタノールによる清拭を行う。2 度拭きを行う。

4) リネン

熱水が適している。80°C で 10 分間などの条件で、熱水洗濯機での洗濯を行う。熱水洗濯機がなければ、次亜塩素酸ナトリウム (1,000ppm) への 30 分間浸漬などを行う。

11. 治療・ワクチン

残念ながら、現在 MERS に対しての特異的な治療法は存在しない。臨床的マネジメントに関しては、WHO の暫定的ガイドンスが参考になる³³。リバビリン(Ribavirin)は、ヌクレオシドアナログでラッサ熱の治療などに用いられる抗ウイルス薬である。リバビリンは、*in vitro* で MERS-CoV の複製を抑えるが、その濃度は人体に使用するときの濃度より高い濃度が要求される。本邦では、インターフェロン(IFN)との併用で慢性 C 型肝炎の治療に用いられている。

アカゲザルに MERS-CoV を感染させた動物実験で IFN とリバビリンを早期に使用すると重症度並びに臨床的な転帰を改善することが示された³⁴。Omrani らは、重症な MERS 患者 20 人に対してリバビリンと IFN を投与した。支持療法だけの対照患者 24 人に比べ 14 日までの生存率は有意に高かった³⁵。その一方で Shalhoub は、リバビリンと IFN- α 2a 又は IFN- β 1a の併用で治療を行ったがいずれも致死率を低下させることができなかった³⁶。

抗インフルエンザ薬であるファビピラビル(Favipiravir)は、RNA ポリメラーゼ阻害薬である。この作用機序によりインフルエンザだけでなくエボラウイルス感染症の治療薬としても研究が進められている。しかし、MERS 患者に対してファビピラビルが有効との報告はない。

抗ウイルス薬以外の可能性として、プロテアーゼ阻害薬、モノクローナル中和抗体、患者の回復期血漿、ヒトポリクローナル抗体などが考えられる。中和抗体に関しては、MERS-CoV のスパイクにあるレセプター結合ドメイン(receptor-binding domain, RBD)や MERS-CoV の機能的受容体である DPP4 に対する抗体が考えられている³⁷。MERS 患者の回復期血漿を用いたトライアルは現在進行中である³⁸。ワクチンに関しても利用できるものはない³⁹。

12. 針刺し・切創／皮膚・粘膜汚染時の対応

MERS 患者の血液からも MERS-CoV が検出されることは確認されている³⁶。MERS 患者からの針刺しは報告されておらず、針刺しにより MERS が発症するかどうかは不明である。MERS-CoV は、経気道的に感染し呼吸器症状を呈する。実験では I 型および II 型肺胞細胞に感染し、増殖することが示されており⁴⁰、針刺しによってウイルスが流血中に侵入しても呼吸器感染を起こす可能性は低いと考えられる。しかし、腎細胞を用いた別な実験では MERS-CoV の増殖が認められており⁴¹、針刺しにより MERS-CoV による MERS とは異なった病態が起こり得る可能性はある。現状では、針刺しが起こった場合は、エピネットによる報告、その後の経過観察を行う。

血液以外にも尿、糞便からも MERS-CoV が検出されている^{23,24}。SARS 患者では、涙液からも SARS-CoV が検出されており⁴²、MERS 患者でも、他の体液に MERS-CoV が含まれる可能性がある。皮膚・粘膜汚染に関してもエピネットによる報告を行う。

13. MERS 疑似症例が発生した際の対応

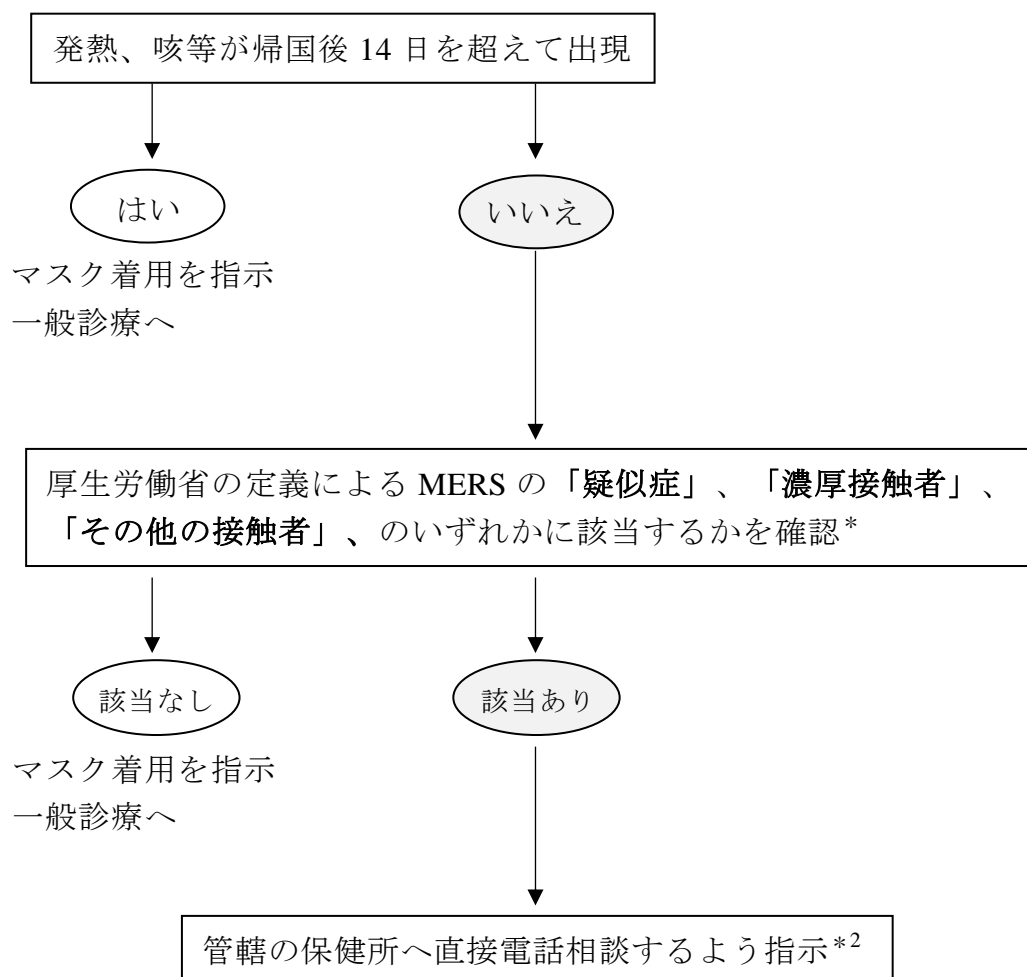
本項では、それぞれの医療機関において MERS 疑似症例が発生した場合の具体的な感染対策を考えてみることにした。以下に示すような 4 つの状況を想定し、患者への電話説明、保健所への連絡、PPE の着用、接触者リストの作成等についてフローで示した。

想定した 4 つの状況

- ① 診療所に、韓国から帰国した、発熱を伴う急性呼吸器症状を呈する患者から電話相談があった場合
- ② 診療所に(事前連絡がなく)既に受診している患者が、中東諸国から帰国し、発熱を伴う急性呼吸器症状を呈していると判明した場合
- ③ 一般医療機関で、既に肺炎で入院している患者に、MERS の可能性がある と判明した場合
- ④ 第二種感染症指定医療機関で、外来診察中の患者に MERS の可能性がある と判明した場合

しかし、これらは参考例であり、実際には患者の重症度、医療機関の病床の状況、診療体制などによって、その対応は異なることも予想される。

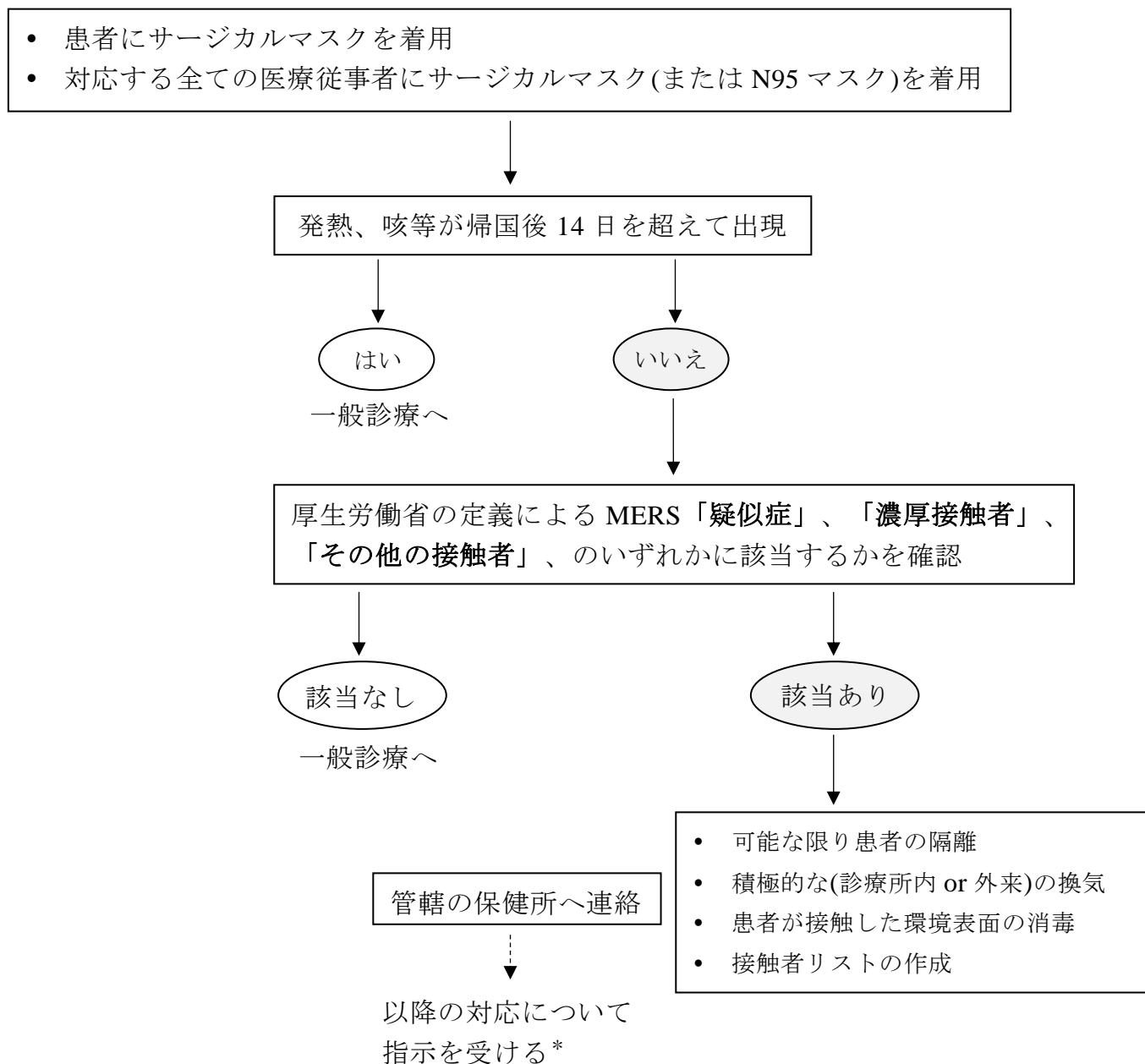
① 診療所に、韓国から帰国した、発熱を伴う急性呼吸器症状を呈する患者から電話相談があった場合



* 資料 1：中東呼吸器症候群(MERS)疑い患者が発生した場合の自治体向け暫定的対応フロー(平成 27 年 6 月 10 日版)、及び、資料 2：「中東呼吸器症候群(MERS)に対する積極的疫学調査実施要領(暫定版)」(平成 27 年 6 月 10 日改訂)、参照。

*2 初めに相談を受けた医療機関は、患者の同意を得た上で、MERS の可能性例が発生した旨を保健所へ連絡する事が望ましい。

② 診療所に(事前連絡がなく)既に受診している患者が、中東諸国から帰国し、発熱を伴う急性呼吸器症状を呈していると判明した場合



* 通常、第一種または第二種感染症指定医療機関に搬送される。
実際に搬送されるまでの時間は、地域の医療体制等により異なる。

③ 一般医療機関で、既に肺炎で入院している患者に、MERS の可能性が
ある*と判明した場合

- MERS の可能性のある患者に対応する全ての医療従事者に、サージカルマスク(または N95 マスク)を着用
- 保健所へ MERS の可能性のある患者の発生を報告

MERS の可能性のある患者の部屋は個室か多床室か？

個室*²

多床室

患者は移動させない

隔離可能な個室*²に、ベッドごと患者を移動
(可能な限り患者の環境面への接触を避ける)

- 可能性例への面会制限および、同室者であった患者への面会を制限
- 患者が汚染した可能性のある環境面を、PPE を装着した医療従事者*³が消毒
- MERS の可能性のある患者へ対応する医療従事者を最小限に限定
- 接触者リストを作成

- 第一種または第二種感染症指定医療機関への搬送指示を受ける
- 患者からの曝露の程度によって、自宅待機などの指示を行う

* MERS の可能性のある患者とは、厚生労働省の定義による MERS 「疑似症」、
「濃厚接触者」、「その他の接触者」のいずれかに該当するものを示す。

*² 患者へ使用する聴診器や血圧計等は専用とする。個室前にはサージカルマスク
(または N95 マスク)、フェースシールドあるいはゴーグル、手袋、ガウンを準備。

*³ サージカルマスク(または N95 マスク)、フェースシールドあるいはゴーグル、
手袋、ガウンを着用する。

④ 第二種感染症指定医療機関で、外来診察中の患者に MERS の可能性がある*と判明した場合

I. 発生場所(外来部門)での対応

- MERS の可能性のある患者に対応する全ての医療従事者に、サージカルマスク(または N95 マスク)を着用
- MERS の可能性のある患者にサージカルマスクを着用
- 保健所へ MERS の可能性のある患者の発生を報告
- MERS の可能性のある患者に曝露された施設内の環境表面を、PPE を装着した医療従事者*²が消毒
- 外来部門の積極的な換気
- 接触者リスト作成の為、他の外来患者、医療従事者等の氏名や連絡先等を記録



II. 隔離時の対応

- 患者が環境面に接しないようにしながら、隔離可能な個室へ移動*³
- 移動にあたる医療従事者は、サージカルマスク(または N95 マスク)、フェースシールドあるいはゴーグル、ディスポーザブルの手袋とガウンを着用



III. 個室隔離後の対応

- 隔離後の患者の面会を制限
- MERS 診療のための医療チーム(MERS 診療チーム)を編成
- MERS 診療チームにより、確定診断のための検査や必要な治療を開始
- 可能であれば専用のポータブル X 線撮影装置の準備
- 次の MERS 可能性例の発生に備えて、他の患者と交差しない(可能であれば陰圧管理が行われた)専用外来の設置

* MERS の可能性のある患者とは、厚生労働省の定義による MERS 「疑似症」、「濃厚接触者」、「その他の接触者」のいずれかに該当するものを示す

*² サージカルマスク(または N95 マスク)、フェースシールドあるいはゴーグル、手袋、ガウンを着用する。

*³ 陰圧換気され、トイレ及び浴室を備えている個室が望ましい。患者へ使用する聴診器や血圧計等は専用とする。個室前にはサージカルマスク(または N95 マスク)、フェースシールドあるいはゴーグル、手袋とガウンを準備する。

国内でMERS患者に接触した者への対応について

接触状況	考えられる対象者	対応
1. MERS患者に接触した者等で「疑似症」の要件に該当する者： 「韓国における中東呼吸器症候群（MERS）への対応について」（平成27年6月4日健感0604第1号）における「MERS疑似症患者の定義」のいずれかに該当する者		入院措置
2. MERS患者に発病日以降に接触した者等で「疑似症」の要件に該当しない者：		
濃厚接触者	<ul style="list-style-type: none"> i. 世帯内接触者： 症例と同一住所に居住する者 ii. 医療関係者等： 個人防護具を装着しなかった又は正しく着用しないなど、必要な感染予防策（※1）なしで、症例の診察、処置、搬送等に直接関わった医療関係者や搬送担当者 iii. 汚染物質の接触者： 症例由来の体液、分泌物（痰など（汗を除く））などに、必要な感染予防策なしで接触した者等。 iv. その他： 手で触れること又は対面で会話することが可能な距離（目安として2メートル）で、必要な感染予防策なしで、症例と接触があった者等。 	健康観察（※2）及び外出自粛要請（※3） 必要に応じ、健康診断の受診勧告（※4）
その他接触者（※5）	<ul style="list-style-type: none"> i. 症例が発病した日以降に症例と同じ病棟に滞在する等空間を共有する接触があったものうち、濃厚接触者の定義に該当しないもの ii. 必要な感染予防策をした上で確定期や確定期由来の検体と接触した医療関係者や搬送担当者等 	健康観察（※2）

- (※1) 必要な感染予防策：手指衛生を行う、手袋、サージカルマスク（又はN95マスク）、眼の防護具（フェイスシールドやゴーグル）、ガウンを装着することが望ましいが、2メートル以内に近づかない、侵襲的な処置をしない等のリスクが少ない状況では、眼の防護具やガウンは必須ではない。
- (※2) 毎日2回、体温、症状の有無等を都道府県等に報告。
- (※3) 接触状況、接触者の生活状況(MERSのハイリスク者との接点があるかどうか)等を勘案し、全く自宅から外出しない、公共交通機関を利用しない、不特定多数が利用する場所へ出入りしない、勤務先に出社等しない、学校に登校しない、診療に従事しない、等のうち適切な措置を要請。
- (※4) 発熱を伴わない急性呼吸器症候群を呈する場合等に、健康診断を実施し、「疑似症」に該当するか否かを早期に判断。
- (※5) 確定期が発病後、公共交通機関等、不特定多数の者が利用する施設の利用があった場合は、その症状や、状況等を検討した上で、メディア等を使った接触者探知を行う必要があるかどうかを検討する。

参考：別添 国立感染症研究所「中東呼吸器症候群（MERS）に対する積極的疫学調査実施要領（暫定版）」（平成27年6月10日改訂）

中東呼吸器症候群(MERS)疑い患者が発生した場合の自治体向け暫定的対応フロー【当面】(別紙2)

※ MERS疑似症患者の定義:

平成27年6月10日現在

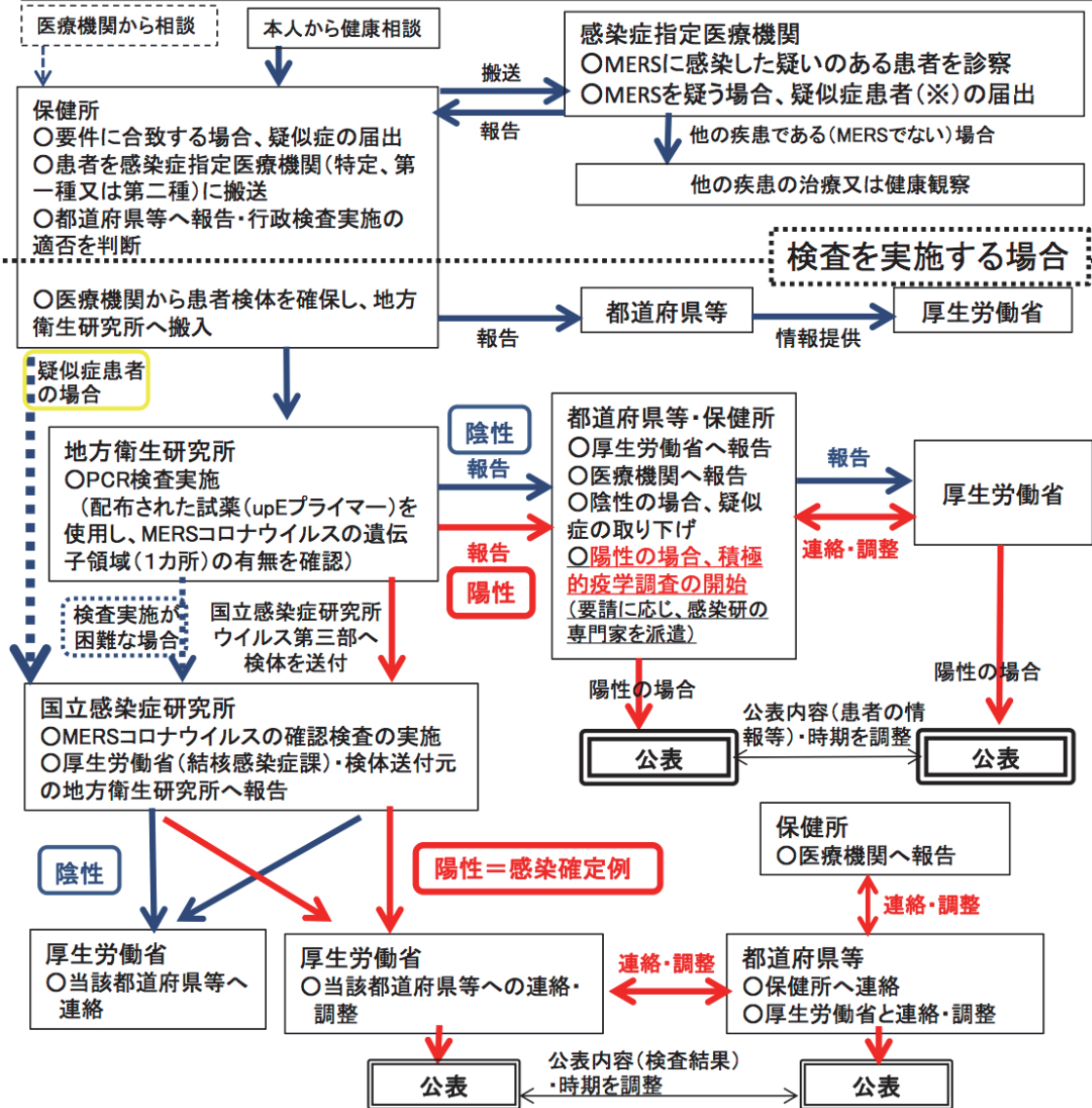
以下のア、イ又はウに該当し、かつ、他の感染症又は病因によることが明らかでない患者

ア 38℃以上の発熱及び咳を伴う急性呼吸器症状を呈し、臨床的又は放射線学的に肺炎、ARDSなどの実質性肺炎変が疑われる者であって、発症前14日以内に対象地域(※)に渡航又は居住していたもの

イ 発熱を伴う急性呼吸器症状(軽症の場合を含む。)を呈する者であって、発症前14日以内に対象地域(※)において、医療機関を受診若しくは訪問したもの、MERSであることが確定した者との接触歴があるもの又はヒトコブラクダとの濃厚接触歴があるもの

【※ 対象地域: アラビア半島又はその周辺諸国】

ウ 発熱又は急性呼吸器症状(軽症の場合を含む。)を呈する者であって、発症前14日以内に、対象地域か否かを問わず、MERSが疑われる患者を診察、看護若しくは介護していたもの、MERSが疑われる患者と同居(当該患者が入院する病室又は病棟に滞在した場合を含む。)していたもの又はMERSが疑われる患者の気道分泌液若しくは体液等の汚染物質に直接触れたもの



参考文献

1. 厚生労働省健康局結核感染症課長通知「韓国における中東呼吸器症候群(MERS)の発生について」(健感発 0601 第 1 号、平成 27 年 6 月 1 日)
2. 厚生労働省健康局結核感染症課長通知「韓国における中東呼吸器症候群(MERS)への対応について」(健感発 0604 第 1 号、平成 27 年 6 月 4 日)
3. 厚生労働省健康局結核感染症課長通知「中東呼吸器症候群(MERS)の国内発生時の対応について」(健感発 0610 第 1 号、平成 27 年 6 月 10 日)
4. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015, Jun 3. pii: S0140-6736(15)60454-8.
5. van den Brand JM, Smits SL, Haagmans BL. Pathogenesis of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Pathol*. 2015, 235(2):175-84.
6. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic beta-coronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015, 28(2):465-522.
7. Raj VS, Mou H, Smits SL et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013, 14; 495(7440):251-4.
8. Meyer B, Müller MA, Corman VM et al. Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013. *Emerg Infect Dis*. 2014, 20(4):552-9.
9. Müller MA, Meyer B, Corman VM et al. Presence of Middle East respiratory syndrome coronavirus antibodies in Saudi Arabia: a nationwide, cross-sectional, serological study. *Lancet Infect Dis*. 2015, 15(5):559-64.
10. Breban R, Riou J, Fontanet A. Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk. *Lancet*. 2013, 24; 382(9893):694-9.
11. Majumder MS, Rivers C, Lofgren E, et al. Estimation of MERS-Coronavirus Reproductive Number and Case Fatality Rate for the Spring 2014 Saudi Arabia Outbreak: Insights from Publicly Available Data. *PLoS Curr*. 2014, 18;6.
12. Cotten M, Watson SJ, Zumla AI et al. Spread, circulation, and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *MBio*. 2014, 18; 5(1).
13. Alsolamy S. Middle East respiratory syndrome: knowledge to date. *Crit Care Med*. 2015, 43(6):1283-90.
14. CDC : Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Case Definitions
<http://www.cdc.gov/coronavirus/MERS/case-def.html>

15. Memish ZA, Assiri AM, Al-Tawfi q JA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) viral shedding in the respiratory tract: an observational analysis with infection control implications. *Int J Infect Dis.* 2014, 29: 307–08.
16. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) Fifth Edition
17. CDC, Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) – Version 2
18. WHO, Infection prevention and control during health care for probable or confirmed cases of novel coronavirus (nCoV) infection
19. Laboratory biorisk management for laboratories handling human specimens suspected or confirmed to contain novel coronavirus 2012
20. 感染性物質の輸送規則に関するガイダンス 2013-2014 (日本語版)
21. Infection prevention and control of epidemic-and pandemic-prone acute respiratory infections in health care. WHO guidelines. 2014.
22. 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. 国立感染症研究所. 2014.
23. Drosten C, Seilmaier M, Corman VM, et al: Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect Dis.* 2013, 13:745-51
24. Guery B, Poissy J, el Mansouf L et al: Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet.* 2013, 29:2265-72.
25. Tan YM, Chow PKH, Tan BH, et al: Management of inpatients exposed to an outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Hosp Infect.* 2004, 58: 210-215.
26. Fung CP, Hsieh TL, Tan KH, et al: Rapid creation of a temporary isolation ward for patients with severe acute respiratory syndrome in Taiwan. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004, 25: 1026-1032.
27. Leclercq I, Batejat C, Burguiere AM., et al: Heat inactivation of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Influenza Other Respir Viruses.* 2014, 8: 585-586.

28. Saknimit M, Inatsuki I, Sugiyama Y, et al: Virucidal efficacy physico-chemical treatments against coronaviruses and parvoviruses of laboratory animals. *Exp Anim.* 1988, 37: 341-345.
29. Kariwa H, Fujii N, Takashima I: Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions, and chemical reagents. *Jpn J Vet Res.* 2004, 52: 105-112.
30. Rabenau HF, Kampf G, Cinatl J, et al: Efficacy of various disinfectants against SARS coronavirus. *J Hosp Infect.* 2005, 61: 107-111.
31. Rice EW, Adcock NJ, Sivaganesan M, et al: Chlorine inactivation of highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *Emerg Infect Dis.* 2007, 13: 1568-1570.
32. World Health Organization. 2007. Avian influenza, including influenza A (H5N1) in humans: World Health Organization interim infection control guideline for health care facilities. Available at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/infectioncontrol1/en/. World Health Organization: Geneva.
33. 暫定的ガイドランス 新型コロナウイルス感染症が疑われる重症呼吸器感染症の臨床的マネジメント 何をすべきか、何をすべきでないか WHO (日本語版)
34. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med.* 2013, 19:1313-1317.
35. Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon- α 2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: A retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014, 14:1090-1095.
36. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN- α 2a and IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2015, April 21. (ahead of print)
37. Sakamoto S, Tanaka H, Morimoto S. Towards the prophylactic and therapeutic use of human neutralizing monoclonal antibodies for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *Ann Transl Med.* 2015, 3(3):35.
38. Arabi YM. Anti-MERS-COV convalescent plasma therapy [Internet] Clinical Trials.gov. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02190799>. Accessed 2014, August 22.

39. Lan J, Deng Y, Chen H, et al. Tailoring subunit vaccine immunity with adjuvant combinations and delivery routes using the Middle East respiratory coronavirus (MERS-CoV) receptor-binding domain as an antigen. *PLoS One*. 2014, 18; 9(11).
40. Hocke AC, Becher A, Knepper J, et al. Emerging human Middle East respiratory syndrome coronavirus causes widespread infection and alveolar damage in human lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013, 188:882-886.
41. Müller MA, Raj VS, Muth D, et al. Human coronavirus EMC does not require the SARS-coronavirus receptor and maintains broad replicative capability in mammalian cell lines. *MBio*. 2012, 3:e00515-12.
42. Loon SC, Teoh SC, Oon LL, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol*. 2004, 88:861-863.