

事 務 連 絡
平成19年5月24日

関 係 各 位

厚生労働省健康局
疾病対策課臓器移植対策室

臓器移植によるリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染について（情報提供）

標記につきましては、2005年5月の米国における症例を受け、別添の通り情報提供しているところですが、本年2月にオーストラリアにおいて、ヨーロッパから帰国後ドナーとなった人から臓器提供を受けた患者のうち3名が移植後死亡する事例が発生したとの報道がありました。原因については調査中ですが、アレナウイルス科のウイルス感染症が疑われております。

国内において今後同様の事例が発生する可能性が否定できないことから、念のため情報提供いたします。

臓器移植後のリンパ球性脈絡膜炎ウイルス感染について

1. 背景

臓器移植によるリンパ球性脈絡膜炎ウイルス（LCMV）の感染については、これまで我が国においては報告されていないが、世界的には米国で2件報告されており、本年2月オーストラリアにおいてもLCMVあるいは類縁ウイルスの感染が疑われている。

2. これまでの報告例

(1) 2003年 米国

頭部外傷の男性から臓器提供（肝臓、腎臓、肺）を受けた4名がLCMV感染により死亡。

(2) 2005年 米国

脳梗塞の女性から臓器提供（肝臓、腎臓、肺）を受けた4名にLCMV感染により肝機能障害が発生し、うち3名が死亡。

(3) 2007年 オーストラリア

ヨーロッパからオーストラリアに帰国後、脳出血となった男性から臓器提供（肝臓、腎臓）を受けた3名が死亡（LCMVとは断定されていない）。

3. 各国の対応

米国：2005年に、臓器幹線移植ネットワーク（OPTN）は移植施設に対しドナー由来の疾患（がんや感染症等）が疑われる場合の報告を要請。

オーストラリア：オーストラリア・ニュージーランド移植学会がウイルス検査の導入を検討中との報道あり（詳細不明）。

別 添

事 務 連 絡
平成17年6月29日

関 係 各 位

厚生労働省健康局
疾病対策課臓器移植対策室

臓器移植によるリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染について（情報提供）

標記につきましては、2005年5月に米国マサチューセッツ州及びロードアイランド州において、同一の臓器提供者より移植を受けた4人の患者が、ドナー由来と考えられるリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)に感染、発症し、うち3名が死亡したとの報告が米国疾病管理センター(CDC)よりあったところです。これを受け、国立感染症研究所に設置されている「生物学的製剤に由来する感染症情報収集検討委員会」(第14回)が関連する文献についてレビューを行い、別添の報告書をまとめましたので情報提供いたします。

平成 17 年 6 月 6 日

第十四回 生物学的製剤に由来する感染症情報収集検討委員会報告

平成 17 年 4 月 8 日から平成 17 年 6 月 2 日までの間に収集された、文献情報について、平成 17 年 6 月 2 日に上記委員会を開催して検討し、以下の 1 件 14 文献（うち 2 件は参考ニュース）について、検討あるいは対応が必要であると判断された。

1. 臓器移植とリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染について

1 件（14 文献）

（生物学的製剤に由来する感染症情報収集事務局まとめ）

登録日	2005/05/27	評価	重要 (グレードA)
情報内容	本邦における臓器移植におけるリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染リスク		
生物製剤に由来する感染症情報収集検討委員会コメント	<p>現在では 1990 年代前半に比べ、SPF マウスを始め実験用動物の管理が厳密になっている事から、本邦においては実験室における LCMV 感染の危険はほとんど無いと考えられる。したがって、問題となるのは野生のげっ歯類およびペット用の輸入げっ歯類である。報告文献 1 の MMWR の文献的考察によると、発表されたアメリカおよび日本のデータに基づき (報告文献 5)、宿主である野生のハツカネズミ (家ネズミ) の、抗リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス抗体陽性率 (LCMV 陽性率) は、群れや生息場所により 3~40%と大きなばらつきがみられるとある。最大値は後述の日本の港湾からのデータであり、ポルチモアの都市部で 9%、スペインの都市部で 7.5~10.6%と報告されている。本邦では、横浜と大阪の埠頭での限られた調査から、野生マウスのおよそ 7%が抗体陽性と報告されたが、埠頭毎に 0~51.4%と大きなばらつきがみられている。これはあくまで港湾での調査であり、一般住居地でないことには留意を要する。</p> <p>一方 MMWR の報告では、アメリカ都市部 (バーミングガムなど) での調査においてヒトの LCMV 抗体陽性率は約 5%であり、この他の文献においても都市部では、スペイン (1.7%)、アルゼンチン (2.5%)、カナダ (4.0%) などであった。本邦におけるヒトでの感染率の調査報告は無く不明だが、他の国々の報告に基づくと、感染マウスの分布と患者発生に関連があり、ヒトの LCMV 抗体陽性率はその地域の野生マウスなどの抗体陽性率よりかなり低く、ヒトの陽性率を仮に野生マウスの感染率の約 1/3 と仮定すると、2.5%程度と推定される。</p> <p>また、たとえばハムスター、ハツカネズミなどのペットの数はアメリカ、日本とも詳細は不明であるが、日本に輸入されたハムスターは平成 13 年度に約 100 万匹、その後減少傾向だが、平成 15 年度は約 50 万匹程度あり、個体の寿命を約 2 年とすれば、約 140 万匹が国内に存在している可能性がある。しかし、元々の宿主である野生ハツカネズミから感染を受け、ヒトへの感染の仲立ちをするハムスターなどの抗体陽性率は曝露機会を考慮するとさらに大きく低下し、仮に野生ハツカネズミのそれが米国と同様であるとしても、日本におけるこれらの動物からの感染リスクは非常に低くなる。</p> <p>米国の移植件数は年間約 14,000 件であるが、国内における移植件数は骨髄移植を除いて年間 3,000 件超と考えられる。米国においても今回の報告のように移植を介した LCMV 感染はきわめて希な事例であり、本邦においては、上述のようなことを鑑みると、さらに希なことであろうと考えられる。</p> <p>以上から、国内での調査報告は無いので、正確な一般人口での抗体陽性率は不明であるが、本邦において一般人口の病原体宿主への曝露頻度は低く、移植/生物製剤を介した LCMV 感染が発生する可能性は、米国などに比べても低いと考えられる。従って現時点では、移植によるメリットは LCMV の危険性を上回ると考えられ、ドナース</p>		

	<p>クリーニングの対象として時間を費やすことを考えるよりは、移植の臨床現場において、臓器移植などのように免疫低下の著しい者の体調不良の場合には、LCMV 感染も可能性のひとつとして鑑別診断の対象として念頭におき、臨床症状をよく観察し、リパビリン投与などの治療を考慮することが必要である。</p>
報告文献 1	<p>Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection in Organ Transplant Recipients. Massachusetts, Rhode Island, 2005.</p> <p>〔臓器移植患者におけるリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染（マサチューセッツ州およびロードアイランド州、2005年）〕 <i>MMWR</i>. Vol. 54, dispatch (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm54d526a1.htm)</p> <p>《要旨》</p> <p>2005年5月3日に、同一の臓器提供者から移植を受けた4人の患者が重体であるとの報告が米国 CDC にあった。その後 CDC で免疫組織染色、RT-PCR、ELISA (IgM-capture、間接 IgG) による診断が行われ、4人すべてがリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) へ感染していたことが明らかとなり、調査の結果感染源として臓器提供者の飼っていたハムスターが最も疑わしいことが分かった。ハムスターの流通経路などの調査が続けられている。</p> <p>この臓器提供者は4月の始めに半身麻痺を生じる脳梗塞を発症し、続いて脳幹ヘルニアを起こし、3日の内に脳死した。この時点では感染症を示唆するものは全くなかった。遺族の同意を得て、肝、両側肺、両側腎、両眼の角膜、皮膚が移植用に提供され、肝、肺、腎の移植を受けた4人の患者は、移植後3週間以内に肝機能異常、血液凝固能異常、移植臓器の機能不全を呈した。臨床像および検査結果は患者によりばらつきがあった。4人中3人は、移植後23~27日で死亡している。剖検の所見では、共通して肝細胞壊死を認めた。腎移植を受けた4人目の患者は、回復中であり、角膜移植を受けた患者2人には症状は無い。皮膚は使用されていない。医療従事者は、移植による LCMV 感染も起こりうることを認識しておく必要がある。</p>
報告文献 2	<p>森田千春、城敬一郎、大阪港のハツカネズミからのリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスの分離、病原微生物検出情報 (<i>IASR</i>) 1990; 11: 128.</p> <p>《要旨》</p> <p>リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (Lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV) はアレナウイルス科のウイルスに属し、その自然宿主はハツカネズミ (<i>Mus musculus</i>) である、このウイルスはヒトに感染性を有し、脈絡性髄膜炎を起こす人獣共通伝染病として知られ、実験用マウスコロニーに侵入し、垂直伝播によりコロニーを汚染することが知られている。</p> <p>わが国におけるこのウイルスの存在は昭和12年、笠原四郎らにより日本脳炎ウイルスの分離研究中に分離され、実験に使用したマウス、モルモットに由来するものと報告されている (<i>Trans. Soc. Path. Jap.</i>, 27, 581-585, 1937)。1986年に佐藤浩らは実験用動物の血清疫学的調査を行い、主としてマウスに抗体を保有するもののあることを報告した (<i>Exp. Anim.</i>, 35, 189-192, 1986)。</p> <p>一方、野生ハツカネズミについては、予研獣疫部と横浜検疫所が1985~1986年に、横浜港</p>

	<p>のハツカネズミに陽性例のあることを認めたが、1988～1989年の血清ではなかった。1990年に大阪港湾地区の3つの埠頭の倉庫において捕獲したハツカネズミ26例について検査を行い、25.9%が陽性（IFA、16倍以上）であることを見出した。しかもこの陽性は2つの埠頭に限られ、これら埠頭では6例中2例（33.3%）、11例中5例（45.4%）と高い陽性率を示すことが明らかとなった。マウス脳内接種およびVero-E6細胞を用いてLCMVウイルスの分離を行った。</p> <p>わが国では未だヒトのLCMVの感染例は報告されていないが、都市ビル、人家のハツカネズミからの感染も考えられることから、ヒトの髄膜炎の検査に当たっては本ウイルスの存在にも留意する必要がある。 (LCMVの取扱いにはP-3施設が必要)</p>
報告文献3	<p>C. Morita, Y. Matsuura and E. Kawashima. Seroepidemiological Survey of Lymphocytic Choriomeningitis Virus in Wild mouse (<i>Mus musculus</i>) in Yokohama Port, Japan. <i>The J Vet Med.</i> 1991; 2: 219-222.</p> <p>《要旨》</p> <p>わが国でも、1937年に笠原らにより、日本脳炎の研究中にLCMVが分離され、輸入された実験用マウスが継代に関わっていることが明らかになった。一方、野生のハツカネズミについては、東南アジアからのクリイロハツカネズミとともに侵入したように見える。1988～1989年の横浜港の野生ハツカネズミの血清調査で、限局した埠頭に陽性例がみられたが、1991年に同一埠頭を調査した結果、陽性例はなかった。これと前後して実施された大阪港での調査でも、限局した埠頭で陽性例がみとめられ、ウイルス分離に成功した。LCMVは人への感染もよく知られているが、国内では臨床的に診断されるものはしばしば見られるが、確定された例は知られていない。</p> <p>米国では、ハムスターからの感染も報告されているが、これは本来宿主ではなく、また、近年人感染は減少する傾向にある。これには、ハツカネズミ、ドブネズミと人の生息域が分かれた事が影響していると考えられている。</p> <p>以上を踏まえ、日本での本ウイルスの危険性は比較的低いと考えられる。</p>
報告文献4	<p>森田千春. Epidemiological studies on lymphocytic choriomeningitis virus in Japan. (日本におけるリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスの疫学) <i>日本臨床.</i> 1997; 55(4): 886-890.</p>
報告文献5	<p>森田千春, 松浦善治 and 藤井弘毅. 大阪港の野生ハツカネズミからのリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスの分離. <i>The J Vet Med.</i> 1991; 53(5): 889-892.</p>
報告文献6	<p>H. Sato. Serological Evidence of Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection in Japan. (本邦におけるリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染の存在を示す血清学的証拠) <i>Acta Medica Nagasakiensis.</i> 1989; 34(1): 21-23.</p>
報告文献7	<p>C.A. Dykewicz, V.M. Dato et al. Lymphocytic choriomeningitis outbreak associated with nude mice in a research institute. (ヌードマウスに起因した研究施設内でのリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染の集団発生) <i>JAMA.</i> 1992; 267(10): 1349-1353.</p>

報告文献 8	C.B. Stephensen, S.R. Blount et al. Prevalence of serum antibodies against lymphocytic choriomeningitis virus in selected populations from two U.S. cities. (米国内 2 都市における血清中の抗リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス抗体陽性率) <i>J Med Virol.</i> 1992 ; 38(1) : 27-31.
報告文献 9	A.M. Ambrosio, M.R. Feuillade et al. Prevalence of lymphocytic choriomeningitis virus infection in a human population of Argentina. (アルゼンチンにおけるリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染の人での罹患率) <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 1994 ; 50(3) : 381-386.
報告文献 1 0	L. Lledo, M.I. Gegundez et al. Lymphocytic choriomeningitis virus infection in a province of Spain: analysis of sera from the general population and wild rodents. (スペインの 1 地方におけるリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染症: 一般国民および野生のげっ歯類の血清学的解析) <i>J Med Virol.</i> 2003 ; 70(2) : 273-275. 《要旨》 スペインにおけるリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) 感染の情報は少ない。現状を把握するために広義のマドリッド地方から、400 の血清検体 (191 男性、209 女性) を一般国民から、また 100 検体を野生のげっ歯類から集め、LCMV 感染 L-929 細胞を用いて免疫蛍光抗体法 (IFA) により調べた。 ヒト検体では、7 例、1.7% が抗体陽性で、年齢、在住地区の特性による差は認められなかったが、性差があり、女性に陽性率が高かった (3.3% : 0%)。これは、偏奇形性がある感染であることから考えると、大きな意味を持つことになる。 また野生げっ歯類では、9 検体、9% が陽性であった。これは、ポルチモアでの報告と同様に、日本 (7%)、ドイツ (3.6%)、カリフォルニア (2.5%) からの報告より高率であった。 本研究により、スペインでヒトおよび野生げっ歯類に LCMV 感染があることが明らかになった。
報告文献 1 1	T.J. Marrie and M.F. Saron. Seroprevalence of lymphocytic choriomeningitis virus in Nova Scotia. (ノバスコシアにおけるリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスの血清陽性率) <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 1998 ; 58(1) : 47-49.
報告文献 1 2	L.L. Barton and N.J. Hyndman. Lymphocytic choriomeningitis virus: reemerging central nervous system pathogen. (リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス: 再興する中枢神経病原体) <i>Pediatrics.</i> 2000 ; 105(3) : E35.
報告文献 1 3	R. Marshall. Health Officials Investigate Virus Carried by Rodents. (米国厚生省はげっ歯動物によって運ばれたウイルスを調査) <i>Rhode Island Department of Health. Media Release.</i> 2005.05.23.
報告文献 1 4 (Web ニュース)	washingtonpost.com, Times online, 共同通信. ハムスター由来のウイルスが移植患者の死に関連している. 2005.5.25-26.
報告日	2005/06/06