

臓器移植における狂犬病に関する取扱いについて

1. 報告されている事例

- アメリカ、2004.6月にレシピエント4名(両腎、肝臓、血管片)全員が狂犬病を発症し死亡。ドナーの海外渡航歴なし。
- ドイツ、2005年2月にレシピエント6名のうち、肺、腎臓、膵臓の移植を受けた3名が狂犬病を発症し、うち2名は死亡。ドナーはインドへの渡航歴あり。
- この他、角膜移植を介しての発症事例あり。

2. 狂犬病の特徴

- 哺乳動物による咬傷、ひっかき傷(犬、コウモリ等)が感染契機となる。
- 発症した場合は致死性。
- 潜伏期間の個人差が著しい(93%が1年以内に発症。最長7年)。
- 発症前のスクリーニングは不可能。

3. 臓器移植との関連について

- 神経組織を介しての感染が疑われる。
- 免疫抑制剤の投与が発症に及ぼす影響は不明。

4. 海外における制限の状況

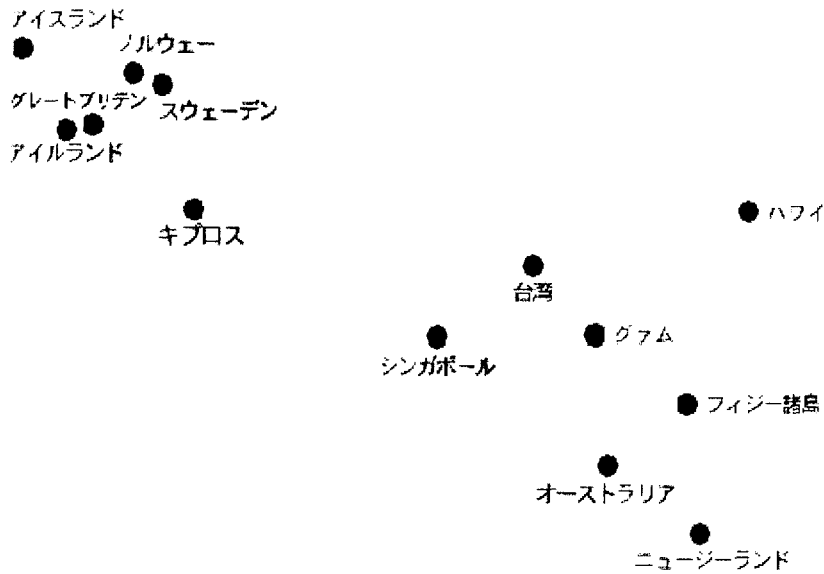
- 英国においては、「全身性疾患に伴う脳炎の既往を有し、かつ過去6-12カ月の間に海外渡航歴または海外での動物咬傷を有する」ことがリスクファクターとされ、レシピエント及び近親者に十分に説明することとされている。
- その他の国では、狂犬病に関して、具体的な対応を取っている国は確認されていない。

5. 対応案

- (1) 臓器あっせん機関は、ドナー候補者の過去7年以内の海外渡航歴及び海外における哺乳動物による咬傷等の受傷歴を確認し、該当する場合には、移植医が、レシピエント候補者に対して、狂犬病及び移植に伴う感染リスクについて十分に説明するよう促すこと。
- (2) 上記(1)の場合に移植が行われたときには、臓器あっせん機関は、移植医に対して、狂犬病の発症に関するレシピエントのフォローアップを十分行うよう促すこととする。

※なお、その他の感染症への対応については、諸外国の状況等を参考として、引き続き検討する。

(参考)指定地域:狂犬病の発生がないと日本が認めている国



- 指定地域とは、農林水産大臣告示により狂犬病の発生がないと認められた地域で、平成16年9月1日現在、キプロス、シンガポール、台湾、アイスランド、アイルランド、スウェーデン、ノルウェー、英国(グレートブリテン及び北アイルランドに限る。)、オーストラリア、ニュージーランド、フィジー諸島、ハワイ、グアム、13地域が指定されている。
- 下線の地域については、輸入検疫制度が十分でないこととされたことから、平成17年6月7日付けで指定地域から外される予定となっている。

出典:農林水産省動物検疫所ウェブサイト

臓器提供者からの狂犬病感染2事例(米国とドイツ)

1. MMWR 53: 1-3, 2004 (July 1) Investigation of rabies infections in organ donor and transplant recipients - Alabama, Arkansas, Oklahoma, and Texas, 2004 (臓器提供者と移植者における狂犬病感染の調査)
2. MMWR 53: 1-2, 2004 (July 9&16) Update ... (最新情報): 腸骨動脈移植片が原因と判明。
3. NEJM 352: 1103-1111, 2005(March 17) Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients (臓器提供者から4名の移植者への狂犬病ウイルスの伝播)
 - 臓器提供者は男性、くも膜下出血で死亡。4例のレシピエントが30日以内に脳炎を発症、平均13日後に死亡。検体を接種したマウスは7-8日後に発症、脳の電顕で狂犬病ウイルス粒子が陽性、免疫組織化学で狂犬病ウイルス抗原が多くの組織で陽性。脳にネグリ小体陽性。抗狂犬病ウイルス抗体はドナーと3例のレシピエントに陽性。血清型はコウモリ由来の狂犬病ウイルス変異株。ドナーはコウモリの咬傷を受けたことがある。
 - ドナーの尿からコカインとマリファナが陽性以外、検査では異常はなし。両腎、肺、肝臓、腸骨動脈が移植。
 - 肺のレシピエントは術中死亡。腎、肝、腸骨動脈移植者計4名が狂犬病を発症し死亡。髄液細胞数増加(m18 7-35)、蛋白増加(m135 17-331)、CTは異常なし、MRIでシグナル異常。
4. Eurosurveillance Weekly/E-Alert 10, 2005(Feb. 16): E-alert 18 February. Cases of rabies in Germany following organ transplantation (ドイツにおける臓器移植後の狂犬病症例)
 - 臓器提供者は26才女性、心停止、低酸素血症による脳死(2004年12月)、移植前の検査では異常なし。10月にインドに渡航し、トレッキングツアーに参加。動物との接触歴は不明。事後の剖検脳の検査で狂犬病の診断が確定。
 - 計6名に臓器移植。肺、腎臓、腎臓/脾臓の3名のレシピエントが狂犬病を発症し2名死亡、角膜2名と肝臓1名は症状なし。肝臓移植者は狂犬病ワクチンと免疫グロブリンの投与を受けた。高い狂犬病ウイルス抗体価。核酸検査は陰性。医療関係者には曝露後予防接種を実施。

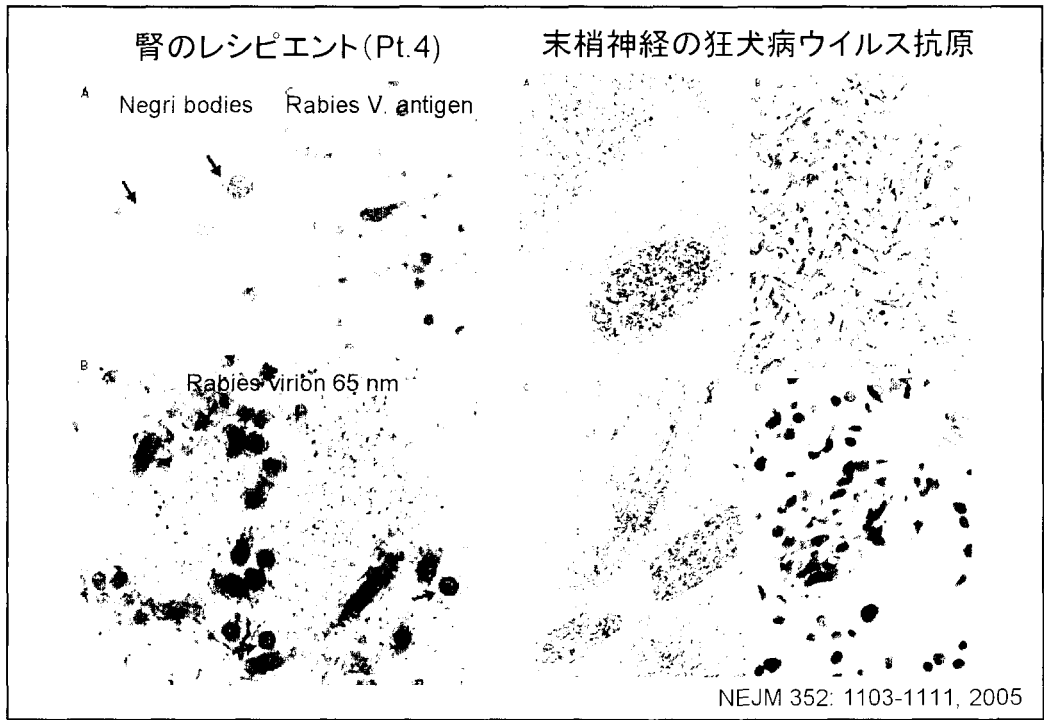


わが国の移植医療における対応？

Figure 2. Axial Fluid-Attenuated Inversion Recovery MRI Scan Showing Profound Signal Abnormalities within the Bilateral Frontal and Temporal Lobes, Hippocampi, Basal Ganglia, and Medulla in Patient 2.


MRI (Pt. 2)

NEJM 352: 1103-1111, 2005




狂犬病ウイルスは、ヒトおよび全ての哺乳動物に感染しうる。狂犬病を一旦発症すると100%死亡する。

ワクチン接種によって発症予防が可能な感染症であるが、、、

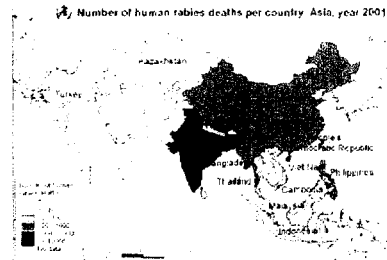
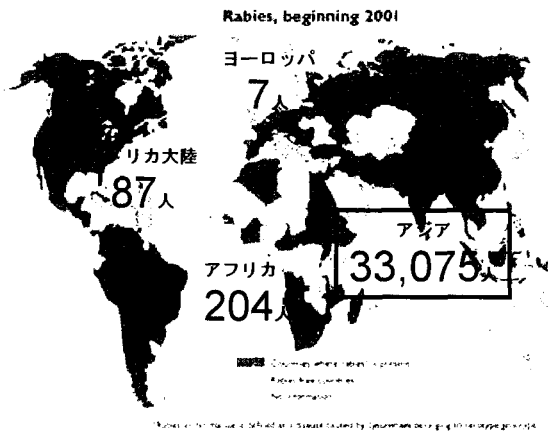


Dr. Channarong Mittrapoljit
Thai Red Cross Society



狂犬病患者(=死亡者)は、世界で55,000人(15才以下が30-50%)
 狂犬病ワクチンで感染防御が可能

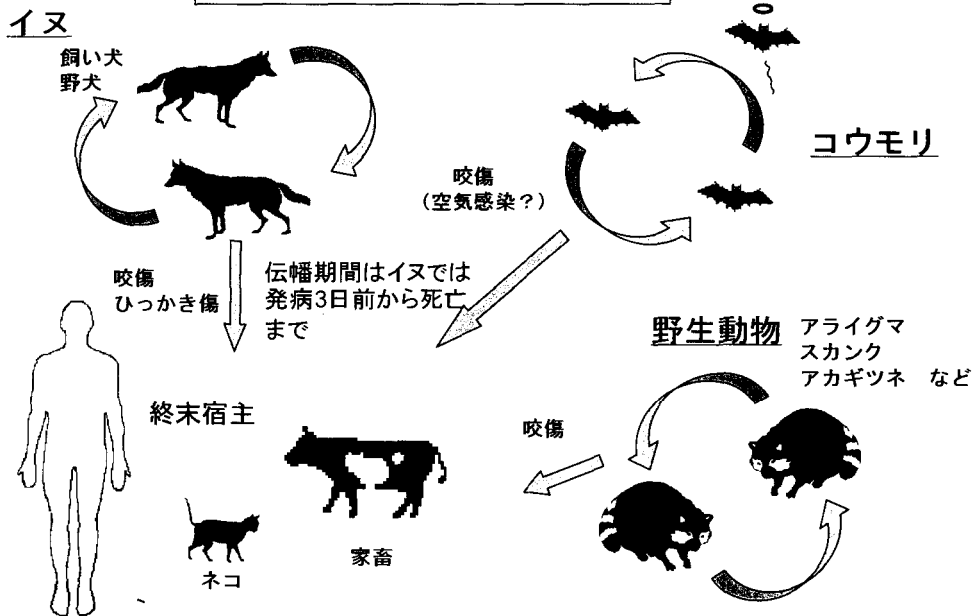
WHO



死亡例は90%以上をアジアが占める
 おもにイヌの咬傷による

- 世界のほとんどの国に狂犬病が存在する。とくにアジア、アフリカ。
- 日本、英国、オーストラリア、ニュージーランドなどの島国にはない。
- 日本では1957年以降、発生はないが、1970年にネパールで野犬に咬まれ、帰国後発症し死亡した輸入例がある。

狂犬病ウイルスの伝播様式



LTC/DV/NIID NIID

米国で報告されている「ヒトの狂犬病」の70%以上は、コウモリが原因（1990から現在まで）！

- ・コウモリが原因のヒトの狂犬病の75%以上は、狂犬病に感染した時期が明らかとなっていない。

理由

コウモリの活動が主として夜であり、寝ている間の感染機会が多く発見が困難である。

コウモリの歯は小型(数ミリ)であり、咬傷を受けたことにしばしば気がつかないことが多い。



Silver-haired bats
Photo from CDC RABIES HOME

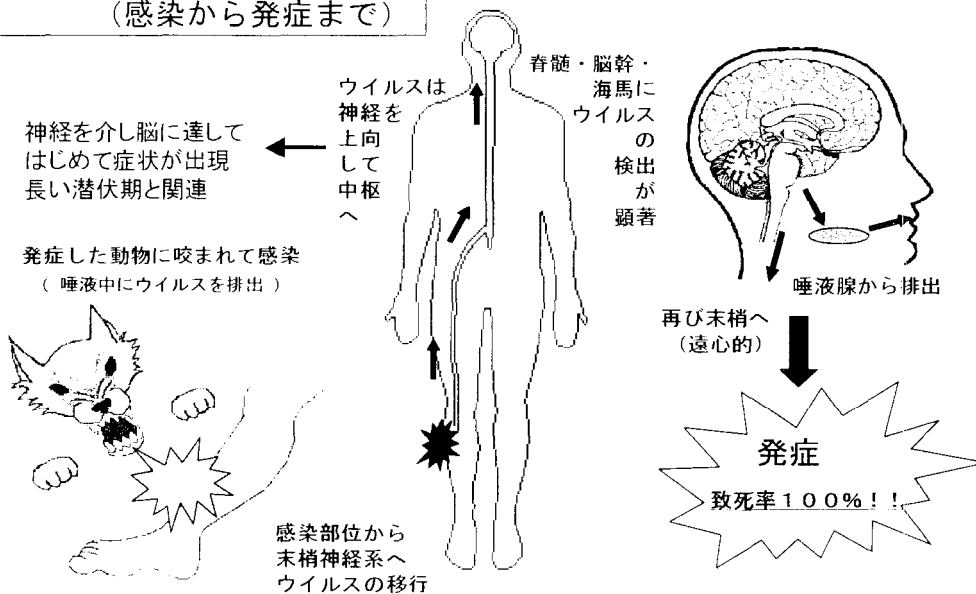
cf. コウモリの狂犬病は、南北アメリカ大陸のみで報告されている。

現在までに、ヨーロッパ、アフリカ、ユーラシア大陸のコウモリから狂犬病が分離された報告はない。

しかしながら、ヨーロッパ、アフリカ、ユーラシア大陸では、狂犬病と同様の病態を示すリッサウイルスがコウモリから分離されている。

狂犬病ウイルスの体内動態
(感染から発症まで)

ウイルスが中枢神経組織で増殖



狂犬病を発症したヒト（タイ）



Photos from Dr. Thiravat Hemachudha

？わが国で臨床診断が可能か？

初期：

発熱、食欲不振、倦怠感、感染（咬傷）を受けた四肢の疼痛や掻痒感、咽頭痛、知覚過敏。

病態：

急性かつ進行性。興奮性の亢進、嚥下困難、発声困難、筋痙縮、恐水症状や精神攪乱などの中枢神経症状を示す。急性の経過をとり昏睡ののち呼吸停止により死亡する。精神的動揺がない時の患者の意識は清明である。

治療方針：

患者に対する特異的治療法は無いため、患者に対する精神的支援が必要となる。

NIJ

狂犬病の特徴

1. 発症すれば治療は不可（100%が死亡する）
2. 曝露後予防接種：咬傷を受けたのちただちに傷口を流水・石鹼（ウイルスは界面活性剤や有機溶媒で不活化）で洗浄。狂犬病免疫グロブリン（国内入手不可）の投与やスケジュールを決めて複数回の狂犬病ワクチン接種（ウイルス潜伏期間中に抗体を誘導）。
3. 感染源は発症動物の唾液中に分泌されるウイルスによる。粘膜、尿にもウイルスは排泄される。皮膚粘膜感染あり。ヒトからヒトへの感染はまれ。8例の角膜移植による発症事例が5ヶ国にある（潜伏期間は平均26日）。移植片の神経組織にウイルスが存在すると考えられる。血行性に感染が広がるものではない（血液からのウイルス分離例はない）。
4. 長く不定な潜伏感染期（発症例の60%で1-3ヶ月、1年以上は7-8%、最長7年）
5. 感染初期の生前診断は困難。感染を知るためには患者と接触した動物の脳を調べるしか方法はない。
6. 検査法には、1) 角膜塗沫標本、皮膚、気管吸引、唾液腺検体での蛍光抗体法。2) RT-PCR法、3) 組織検体の乳のみマウス脳内接種、培養細胞接種でのウイルス分離、4) 血清や髄液抗体価（髄液中の高い抗体価は診断の目安となる）。発症して死亡した患者の確定診断は、脳組織の検査による。
7. リッサウイルス属には狂犬病ウイルス以外にコウモリを自然宿主とするリッサウイルスがある。発病すると狂犬病と同様の病態を示し、これまでに9例のヒト感染事例が報告されている。狂犬病ワクチンは一部のリッサウイルスで効果があると考えられている。

MMWR 53: 1-3, 2004 (July 1)

Editorial Note:

ドナー選択には、家族や接触者への一連の質問、診察、臓器機能評価や血行感染性病原体と梅毒に対して血液検査が行われている。狂犬病については検査されていない。

ドナースクリーニングについてreviewしている(結果は未発表)。

OPTN/UNOS(2004.7.1): その後の情報はない。

米国では過去10年間でおよそ30例とヒトの狂犬病はごくまれ。米国では過去20年間で30万人以上の移植がある中で、本例は初めての例である。移植にはつねに小さなリスクがある。

http://www.dw-world.de/dwelle/cde/detail/dwelle,cda.detail.artile_drucken/---

“There was no need to question the whole practice of organ transplantation.
Transplantation always carries a risk.”