



















ウエストナイルウイルス: 輸血感染における新しい パラダイム		
B型,C型肝炎ウイルス, HIV	ウエストナイルウイルス	
一定の低い検出率	多様で高い検出率	
高力価で長期のウイルス血症	低力価で短期のウイルス血症	
抗体スクリーニングによりほと んどのリスクを除去可能	これまでに30例の抗体陰性血 液の輸血による感染例	
核酸増幅検査によりC型肝炎ウイル ス,HIV感染血液のウインドウ期を短 縮できる	核酸増幅検査が主である	
	NID	



臓器移植感染における2005年8月の臓器ドナーの記録			
	頭部外傷 手術 ↓	脳死	臓器摘出 」
16 発き i ドナーの居住地 ウエストナイルウ 蚊プールが検出	区の公園で フイルス陽性	血 PC	27 28 ↓ <sup>(日)</sup> 清,血漿 CR (-) M, IgG (+)







# Morbidity and Mortality Weekly Report

# *MMWR Dispatch* Vol. 54 / October 5, 2005

# West Nile Virus Infections in Organ Transplant Recipients — New York and Pennsylvania, August–September, 2005

In September 2005, West Nile virus (WNV) infection was confirmed in three of four recipients of organs transplanted from a common donor. Two recipients subsequently had neuroinvasive disease, one recipient had asymptomatic WNV infection, and a fourth recipient apparently was not infected. This report summarizes the ongoing investigation. Clinicians should be aware of the potential for transplant-associated transmission of infectious disease.

# **Organ Donor**

The organ donor, a New York City resident, was hospitalized on August 23 after a traumatic head injury and underwent emergency evacuation of an epidural hematoma, during which he received one unit of packed red blood cells (PRBCs). He was declared brain dead on August 26. Liver and associated vessels, one lung, and both kidneys were recovered. On August 28, the liver and kidneys were transplanted into three recipients at two transplant centers in New York City, the lung was transplanted into a recipient at a transplant center in Pittsburgh, and the vessels were discarded.

After unexplained neurologic illness occurred in two organ recipients, an investigation was initiated. Investigators determined that the donor had lived near an area where mosquitoes positive for WNV were collected on August 16, 2005. The donor's wife reported that he had spent time outdoors and felt febrile before sustaining the fatal head injury. Serum and plasma collected from the donor on August 27 were retrieved. The samples tested positive for WNV immunoglobulin M antibodies (IgM) and IgG by enzyme immunoassay but negative for WNV RNA by polymerase chain reaction (PCR). Immunohistochemical analyses of liver, gallbladder, kidney, and epidural hematoma were negative for WNV antigens. The PRBC unit received by the organ donor was donated on July 30 and was negative for WNV RNA by minipool nucleic acid-amplification test (mpNAT). A repeat donation on September 22 was WNV mpNAT and IgM negative.

# **Liver Recipient**

The liver recipient had end-stage liver disease caused by hepatitis C virus infection. She initially did well after the transplantation. She required multiple transfusions of blood products, all of which were WNV RNA negative by mpNAT. On post-transplant day 13, she had a fever and altered mental status. On day 18, she experienced respiratory distress requiring endotracheal intubation. A lumbar puncture revealed mild lymphocytic pleocytosis (8 cells/mm<sup>3</sup>) and elevated protein (81 mg/dL). She became comatose and developed acute flaccid paralysis consistent with WNV encephalitis.

Serum and cerebrospinal fluid (CSF) specimens collected on day 23 were positive for WNV IgM, and CSF contained WNV RNA. That day, the patient began treatment with four doses of intravenous Omr-IgG-am<sup>TM</sup> (Omrix Biopharmaceuticals, Tel Aviv, Israel, supplied by the National Institutes of Health [NIH]), an immune globulin with high antibody titers against WNV under an investigational new drug (IND) compassionate-use protocol; however, the patient had no subsequent clinical improvement and remains in a coma.

## **Lung Recipient**

The lung recipient had end-stage lung disease caused by pulmonary fibrosis. The initial post-transplant course was uneventful aside from blood-product receipt. The patient went home on post-transplant day 16 but was readmitted the following day with fever and dyspnea requiring endotracheal intubation, followed by altered mental status, seizures, and acute flaccid paralysis consistent with WNV encephalitis. On day 23, a lumbar puncture revealed elevated CSF protein (149 mg/dL) but no white blood cells; a brain magnetic resonance image taken the same day was normal. Serum collected on day 19 was negative for WNV IgM, but, by day 23, serum was IgM and IgG positive. CSF from day 24 was negative for WNV IgM and WNV RNA, but CSF from day 27 was positive for WNV IgM and IgG. The patient completed experi-

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION mental treatment with four doses of Omr-IgG-am, without clinical improvement, and remains in a coma.

## **Kidney Recipient 1**

The first kidney recipient had end-stage renal disease attributable to IgA nephropathy. She had no immediate posttransplant complications, received no blood products, and was discharged home on day 3. Serum collected on day 22 was negative for WNV IgM but positive for IgG (consistent with a previous flavivirus infection) and was positive for WNV RNA. The patient was readmitted to the hospital on day 27 for experimental Omr-IgG-am treatment and remains asymptomatic.

#### **Kidney Recipient 2**

The second kidney recipient had end-stage renal disease caused by Alport syndrome. He received blood products after the transplant and was discharged home on post-transplant day 7. Serum collected from the patient on day 16 was negative for WNV IgM, IgG, and RNA. As a precaution, the patient was rehospitalized on day 27 for experimental Omr-IgG-am treatment. He remains well.

**Reported by:** LW Teperman, MD, T Diflo, MD, A Fahmy, MB, GR Morgan, MD, RE Wetherbee, MD, New York University Medical Center; L Ratner MD, D Cohen MD, Columbia Presbyterian Medical Center; J Ackelsberg, MD, M Campbell, MS, E DeBernardo, PhD, A Fine, MD, E Lumeng, MPH, New York City Department of Health and Mental Hygiene; NP Tavakoli, PhD, New York State Department of Health. B Dixon, MD, A Weltman, MD, Pennsylvania Department of Health. Div of Vector-Borne Infectious Diseases; Div of Viral and Rickettsial Diseases, National Center for Infectious Diseases; B Tsoi, MD, EIS Officer, CDC.

Editorial Note: This report describes the second report of WNV transmission associated with organ transplant (1). Several important differences exist between this and the previously reported occurrence. The first organ-donor-associated WNV transmission, reported in August 2002, occurred after the donor received a transfusion of WNV-positive blood 1 day before organ recovery. A serum sample collected immediately before organ recovery subsequently tested positive for WNV by PCR and culture but lacked WNV IgM antibodies. All four organ recipients were infected and became ill. In contrast, the current organ donor was likely infected via a mosquito bite rather than through blood transfusion, and a serum sample obtained 1 day before the organs were recovered had WNV IgM and IgG antibodies but was PCR negative. The lung and liver transplant recipients had severe WNV encephalitis and acute flaccid paralysis with respiratory failure, one kidney recipient had a positive PCR test result in serum 22

days after transplantation and remains asymptomatic, and the other kidney recipient had no evidence of WNV infection.

Serologic and clinical studies indicate that organ-transplant recipients have a risk approximately 40 times that of the general population for neuroinvasive disease after WNV infection (2). Infected organ-transplant recipients and other immunosuppressed persons typically have prolonged WNV incubation periods, during which asymptomatic viremia can be detected (3). The infected kidney recipient had asymptomatic viremia 22 days after transplant. All of the recipients were treated through a Food and Drug Administration (FDA)approved IND compassionate-use protocol with Omr-IgG-am, an intravenous immunoglobulin product with high-titered neutralizing antibody to WNV. No proven effective treatment or prophylaxis for WNV infection exists; a randomized placebo-controlled, double-blind trial of Omr-IgG-am is under way (5).

Investigation of 30 recognized cases of WNV transmitted by blood transfusion documented to date indicated that the donors' viremias can be of low titer and that all resulted from IgM antibody-negative donations (4). Conversely, transfused viremic donations that were recognized only after retrospective testing did not transmit WNV infection if IgM antibody was present (6). Since 2003, the U.S. blood supply has been screened for WNV using NAT, which has reduced the risk for transfusion transmission (4). The organ-transplant-associated WNV transmission described in this report suggests that transmission through solid organ transplantation can occur from donors with IgM and IgG antibodies and without detectable nucleic acid by PCR in their serum. Experimental evidence in humans and animals suggests that WNV might persist in organs after clearance of viremia (7). Further testing of the donor serum using a highly sensitive NAT assay for blood-donor screening is pending.

Organ donors are screened to identify infectious risks on the basis of national organ-procurement standards (8). Screening of all organ donors with WNV NAT is not currently required or routinely performed because of 1) NAT availability only through IND applications for blood screening, 2) the length of turnaround time to obtain WNV NAT testing, and 3) the unproven test performance on donated organs. One analysis suggested that WNV NAT screening might result in a net loss of years of life among certain types of potential transplant recipients (9) by excluding healthy donors from an already limited donor pool. National guidelines for organ-donor screening are continuously reevaluated by the Health Resources and Services Administration in consultation with FDA, CDC, and organ-procurement organizations (10). Vol. 54

Clinicians should be aware that transplant-associated infectious disease transmission can occur and should be vigilant for unexpected outcomes in transplant recipients, particularly when they occur in clusters. Cases of suspected WNV infection through organ transplant should be reported promptly to local and state health departments and CDC.

#### References

- 1. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, et al. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. N Engl J Med 2003;348:2196–203.
- Kumar D. Drebot MA, Wong SJ, et al. A seroprevalence study of West Nile virus infection in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2004;4:1883–8.
- Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. N Engl J Med 2003;349:1236–45.
- 4. Petersen LR, Epstein JS. Problem solved? West Nile virus and transfusion safety. N Engl J Med 2005;353:516-7.

- Gea-Banacloche J, Johnson RT, Bagic A, Butman JA, Murray PR, Agrawal AG. West Nile virus: pathogenesis and therapeutic options. Ann Intern Med 2004;140:545–53.
- Stramer SL, Fang CT, Foster GA, Wagner AG, Brodsky JP, Dodd RY. West Nile virus among blood donors in the United States, 2003 and 2004. N Engl J Med 2005;353:451–9.
- 7. Southam CM, Moore AE. Induced virus infections in man by the Egypt isolates of West Nile virus. Am J Trop Med Hyg 1954;3:19–50.
- Organ Procurement and Transplantation Network. Minimum procurement standards for an organ procurement organization. Richmond, VA: United Network for Organ Sharing; 2005. Available at http:// www.optn.org/policiesandbylaws.
- 9. Kiberd BA, Forward K. Screening for West Nile virus in organ transplantation: a medical decision analysis. Am J Transplant 2004;4:1296–301.
- 10. US Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration. A special announcement from HRSA regarding West Nile virus. Richmond, VA: United Network for Organ Sharing; 2004. Available at http://www.unos.org/news/newsDetail.asp?id=303.

All MMWR references are available on the Internet at http://www.cdc.gov/mmwr. Use the search function to find specific articles.

Use of trade names and commercial sources is for identification only and does not imply endorsement by the U.S. Department of Health and Human Services.

References to non-CDC sites on the Internet are provided as a service to *MMWR* readers and do not constitute or imply endorsement of these organizations or their programs by CDC or the U.S. Department of Health and Human Services. CDC is not responsible for the content of these sites. URL addresses listed in *MMWR* were current as of the date of publication.

#### MMWR54(40):1021 - 1023

West Nile Virus Infections in Organ Transplant Recipients - New York and Pen nsylvania, August-September, 2005

> 臓器移植レシピエントにおける西ナイルウイルス感染症 --ニューヨークおよびペンシルベニア州、2005年8月~9月

2005年9月、同一ドナーから臓器移植を受けた4例のレシピエントのうち3例が西ナ イルウイルス(WNV)感染症を発症した。ドナー(NYC在住男性)は8月23日、頭部外傷 を負い、硬膜外血腫の緊急除去術中に濃縮赤血球(1単位)輸血を受けた。26日に脳 死と判定され、肝臓、肺および腎臓が移植された。レシピエントが神経疾患を発症し た後の調査により、このドナーはWNV陽性の蚊が採集された地域に住み、屋外で過 ごす時間が多く、頭部外傷を負う前に発熱を来していたことが明らかとなった。血清 および血漿検体の酵素免疫検査ではWNV免疫グロブリンM抗体(IgM)およびIgG陽 性、PCR法ではWNV RNA陰性であった。肝臓が移植された患者(C型肝炎による末 期肝疾患)は、移植後13日目に軽度の発熱および精神状態の変化を来たし、18日目 には気管内挿管を要する呼吸困難を来した。その後、昏睡に陥り、WNV脳炎と一致 する急性弛緩性麻痺を発症した。血清およびCSF検体はWNV IgMおよびWNV RNA 陽性を示し、Omr-IgG-am、免疫グロブリンが投与されたが、昏睡状態から回復して いない。肺が移植された症例(肺線維症による末期肺疾患)は、移植16日後には退院 したが、発熱および気管内挿管を要する呼吸困難のため、翌日再入院となった。そ の後WNV脳炎の症状と一致する精神状態変化、痙攣および急性弛緩性麻痺を来し た。23日目の血清検体および27日目のCSF検体がIgM、IgG陽性を示した。この症例 もOmr-IgG-amが投与されたが、依然昏睡状態である。腎臓が移植された2例のう ち、IgA腎症による末期腎疾患例は、移植22日目の血清検体がIgGおよびWNV RNA 陽性(IgM陰性)を示したため再入院し、Omr-IgG-amが投与されたが、症状は発現し ていない。また、アルポート症候群による末期腎疾患例はIgM、IgG、WNV RNAいず れも陰性であり、症状も出現していない。

和訳:財団法人国際医学情報センター

「生物学的製剤に由来する感染症情報収集検討委員会」(第16回)

○ 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

職器移植患者におけるウエストナイルウイルス感染のリスクについて

ウエストナイル熱の鑑別疾患であるデング熱で平成17年9月に亡くなられ、国内で 報告された患者例において、発病18日目で血中からはほぼウイルス遺伝子は消失 していたにもかかわらず、肝臓からはかなり高いウイルス遺伝子を検出した。ウエス トナイルウイルスもデングウイルスと同じフラビウイルスであるから、Viremiaの消失 する時期よりも、臓器において感染が持続する時期が長いだろうと推察される。

本論文に報告された患者の場合、感染蚊のいる地域に居住し、IgM抗体陽性で発熱 (妻の証言)のエピソードがあったことから、血液中にウイルス遺伝子が検出されなく とも、肝臓・腎臓など臓器にウイルスが存在することが予想されたと考えられる。

日本においても、海外渡航者からウエストナイル熱の患者が報告されており、国 内へ輸入されている可能性は否定できない。現在は、渡航者に対しては、問診を行 い一定期間の献血を受け付けない処置がとられているが、臓器移植については提 供者数や、対象患者が移植により得る利益と発症の確率とのあいだの評価が難し い。

従って移植の実施に際し、Donorに対して事前に必要な検査を実施することはもち ろん必須であるが、病歴(発熱の有無など)の問診を確実に行い、感染が予測される 場合には特異的IgM抗体(検出精度には高い信頼性がある)を測定し、これが陽性 であったときは、移植担当医はリスクの存在を認識し、適切にリスク評価し、レシピエ ントに対しすべての情報を提供し、臓器移植により利益と感染のリスクについて十分 に説明した上で、移植の実施の有無を決定すべきである。また、可能であるなら、移 植臓器のバイオプシーなど、感染リスクを軽減するための検査の導入を行うことが 望ましい。

また、腎臓など輸入臓器の(特にWNV常在国からの)利用や、渡航し移植を受け る者がある場合には、十分な情報提供を行い、適切なリスク評価を実施することが 重要である。

# 臓器移植等におけるウエストナイルウイルス対策について

- ウエストナイルウイルス(以下WNV)対策については、献血において国 外からの帰国後4週間以内の供血者を採血禁止としていることを踏まえ、臓 器移植等においても帰国後4週間以内のドナーについては、PCR検査を行 い、陽性とならないことを確認して移植をしている。
- 2. 平成17年9月、海外において、同一ドナーから臓器移植を受けた4例の うち、3例がWNV感染症を発症。ドナーの血液検査を行ったところ、PC R検査は陰性であったが、IgM、IgG抗体検査は陽性であった。血液中 にWNV遺伝子が検出されなくても、肝臓・腎臓等の臓器にウイルスが存在 していたことが考えられる。
- 3. このため、PCR検査で陰性のドナーから臓器を移植されたレシピエント がWNVに感染した可能性がある報告があったことを踏まえ、臓器移植等に おけるドナーの移植前検査について、PCR検査に加えて発熱の有無等の確 認及びWNVIgM検査を追加することとしたい。

## 現行

	国内のドナー	国外のドナー
<b>臓器移植</b> (眼球以外)	帰国後4週間以内の者については、 PCR検査にて陽性とならないこ とを確認する。	
角膜・強膜 移植	帰国後4週間以内の者については、 問診の結果を踏まえて慎重に移植 の可否を判断する。移植を実施する 場合には、感染の可能性が全くない ものではないことについてインフ オームド・コンセントを行うこと。	海外のアイバンク等から提供を受ける際は、当該バンクに対して眼球摘出前4週間について問診の強化を依頼し、その結果を踏まえて慎重に移植の可否を判断する。移植を実施する場合には、感染の可能性が全くないものではないことについて インフォームド・コンセントを行うこと。

#### 改正案

## ※下線部が変更箇所

	国内のドナー	国外のドナー
臓器移植	1.帰国後4週間以内の者について	
	は、 <u>PCR検査、WNVIgM検査</u>	
	及び発熱の有無等の確認を行	
	<u>い、</u> PCR検査にて陽性となら	
(眼球以外)	ないことを確認する。 <u>移植医は、</u>	
( 取坏以7下)	<u>陽性でないことが確認された場</u>	
	<u>合にあっても、WNVlgM検査結</u>	
	果及び発熱の有無等とともに移	
	植に伴う感染のリスク等をレシ	

	<u>ピエント候補者へ十分説明する。</u> <u>2.4ヶ月以内の渡航歴がある場合</u> <u>には、移植に伴う感染リスク等</u> <u>をレシピエント候補者へ十分説</u> 明する。	
角膜・強膜 移植	現行と同じ	現行と同じ

※皮膚・心臓弁・骨等の組織移植については、臓器移植における対応を関係団体等に周知する。







-

# 健発第 号

# 平成18年〇月〇日

社団法人日本臓器移植ネットワーク理事長 殿

## 厚生労働省健康局疾病対策課

### 臟器移植対策室長

# 臓器(眼球を除く)移植におけるウエストナイル熱・脳炎の取扱いの 一部改正について

標記取扱いについては、「臓器(眼球を除く)移植におけるウエストナイル熱・脳 炎の取扱いの一部改正について」(平成16年12月2日付健発第1202007号)等により実 施されているところですが、今般、海外においてPCR検査で陰性のドナーから臓器 を移植されたレシピエントが移植に伴いウエストナイルウイルスに感染したと考えら れるという報告があったことから、厚生科学審議会疾病対策部会臓器移植委員会にお ける議論を踏まえ、下記のとおり改正することとしますので速やかに必要な措置を講 じ遵守されるようお願いします。

また、下記の取扱いについては、ウエストナイルウイルスの発生状況等を踏まえ、 適宜対応していく予定であることを申し添えます。

記

心臓、肺、心肺同時、肝臓、腎臓、膵臓(脳死下)及び(心停止下)並びに小腸の 臓器提供者(ドナー)適応基準の「1.以下の疾患又は状態を伴わないこととする。 (1)全身性の活動性感染症」に係る別紙『「臓器(眼球を除く)移植におけるウエ ストナイル熱・脳炎」の取扱い』を別添のとおり改める。 別紙

「ウエストナイル熱・脳炎」の取扱い

- (1) 臓器あっせん機関は、臓器提供施設の医師に、臓器提供者の海外渡航歴を確認し、提供前4週間以内の渡航歴がある場合にはPCR検査及びウエストナイルウイルスIgM検査等を行うとともに、渡航中及び帰国後の発熱の有無及び既往歴(脳炎、髄膜炎、弛緩性麻痺等)の確認を行う。
- (2) 臓器あっせん機関は、PCR検査においてウエストナイルウイルス陽性でない ことを確認する。ウエストナイルウイルス陽性でないことが確認されない場合 には、当該提供者の臓器を移植に用いない。
- (3)臓器あっせん機関は、PCR検査においてウエストナイルウイルス陽性でない ことが確認された場合においても、移植医が患者に対してウエストナイルウイ ルスIgM検査結果及び発熱・既往歴(脳炎、髄膜炎等)の有無とともにウエ ストナイル熱・脳炎及び移植に伴う感染のリスクについて十分説明するよう促 すこと。
- (4) 臓器あっせん機関は、臓器提供者に4週間以内の渡航歴がない場合であっても、 4ヶ月以内の渡航歴がある場合には、移植医が患者に対しウエストナイル熱・ 脳炎及び移植に伴う感染のリスクを十分説明するよう促すこと。

(参考資料)

臓器移植におけるウエストナイルウイルスの感染リスクについて

厚生労働省健康局疾病対策課

臟器移植対策室

1. 事例

アメリカ合衆国、2005 年 9 月、同一ドナーから臓器移植を受けた 4 例のうち 3 例が ウエストナイルウイルス(WNV)感染症を発症した。ドナーは WNV IgM 抗体陽性、 PCR 法では WNV RNA 陰性であった。(MMWR54(40):1021-1023)

2. ウエストナイルウイルス感染症の特徴

ウエストナイルウイルス感染蚊に刺されることにより感染する。

- ・ 潜伏期間は2~14日。
- ・ 発症後104日後にウイルス遺伝子を検出した例がある。
- IgM 抗体は、かなり長期間続く場合(約 500 日)がある。
- ・ 突然の発熱(39度以上)で発症する。3-6 日間の発熱、頭痛、背部の痛み、筋肉 痛、食欲不振などの症状を有する。脳炎は上記症状とともにさらに重篤な症状とし て、激しい頭痛、方向感覚の欠如、麻痺、意識障害、痙攣等の症状を呈する。
- ・ 治療法は、対症療法のみ
- ・ 感染例の約80%は不顕性感染に終わり、重篤な症状を示すのは、感染者の約 1%といわれている。重篤な患者は主に、高齢者にみられ、致命率は重症患者の3 ~15%とされる。
- 3. 臓器移植に関連する感染リスク
  - ・ 今回の事例のほかに、臓器移植に伴い、血液を介して感染したとされる報告はア メリカ合衆国において2例。
  - 免疫抑制剤の投与が発症に及ぼした影響も考えられる。
- 4. 臓器移植において留意すべきこと

移植の実施に際し、Donor に対して事前に必要な検査を実施することはもちろん 必須であるが、病歴(発熱の有無など)の問診を確実に行い、感染が予測される場 合には特異的 IgM 抗体(検出精度には高い信頼性がある)を測定し、これが陽性で あったときは、移植担当医はリスクの存在を認識し、適切にリスク評価し、レシピエン トに対しすべての情報を提供し、臓器移植により利益と感染のリスクについて十分に 説明した上で、移植の実施の有無を決定すべきである。また、可能であるなら、移植 臓器のバイオプシーなど、感染リスクを軽減するための検査の導入を行うことが望ま しい。

また、腎臓など輸入臓器の(特にWNV常在国からの)利用や、渡航し移植を受ける者がある場合には、十分な情報提供を行い、適切なリスク評価を実施することが重

要である。

(平成17年11月10日 第16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)

5. 海外における制限の状況

アメリカ合衆国においては、WNV 常在地域に居住している者であって、脳炎、髄 膜炎、弛緩性麻痺等の症状がある者からの移植は行わない。移植患者に発熱があ れば、WNV 感染を疑い、PCR 検査及び WNV IgM 検査を行う。

※ ウエストナイル熱の診断・治療ガイドライン

http://www.mhlw.go.jp/topics/2002/10/tp1023-1a.html

※ ウエストナイルウイルス熱・脳炎Q&A http://www.mhlw.go.jp/topics/2002/10/tp1023-1b.html