

それぞれ保管すること。白血球については、 $1 \times 10^7$  細胞程度を少なくとも3サンプルを凍結し、保管しておくこと。可能なら白血球からDNAとRNAを抽出し、分注し、保管する。更に、主要臓器（例えば、脾、肝、骨髄、中枢神経系）のパラフィン包埋、ホルマリン固定又は凍結固定した組織試料を、異種移植片の採取・調製時にドナー動物から作製しておくこと。

#### 4. 8 その他の基準

上記の事項に加え、施設の構造設備や品質管理等については、「薬局等構造設備規則（昭和36年厚生省令第2号）」、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則（平成11年厚生省令第16号）」及び「医療用具の製造管理及び品質管理規則（平成7年厚生省令第40号）」を参考とすること。

### 5 移植後の感染対策

#### 5. 1 移植患者

##### 5. 1. 1 移植患者の微生物学的監視

移植患者の移植後の微生物学的監視は、異種動物由来感染性病原体の一般への伝播及び遺伝子を介した伝播を監視する上で重要である。この微生物学的監視の実行と記録作製は移植実施施設の長の責務であり、移植患者の一生涯にわたって続けられなければならない。以下に、適切な監視方法を述べる。

(1) 異種動物由来感染症に関連する可能性のある病原体について、移植後、定期的に調べること。

(2) 異種動物由来感染症について過去にさかのぼって検査できるよう、移植の内容に応じて、その種類と量を検討し、必要な検査試料を採取し、保管すること。これらの検査試料は公衆衛生学的調査のために用いられることを明確にしておくこと。

一般的には、血清、血漿、末梢血単核球を採取、保管する。少なくともクエン酸又はEDTAで凝固阻止した血漿について1本あたり0.5 ccとして3から5本を、以下に示す時期に採取し保管する。また、生きた白血球（ $1 \times 10^7$ 細胞程度）を少なくとも2サンプル凍結し、保管する。さらに、白血球（ $1 \times 10^7$ 細胞程度）から抽出したDNA及びRNAを分注し、保管する。採取された異種移植片の組織試料（例えば、異種移植片の拒絶後又は移植患者の死亡時）も保管する。

a 移植前1カ月おきに2回。これが無理な場合には、できるだけ時期をずらして採取する。

b 移植直後及び1カ月、6カ月後

c 移植1年後及び2年後

d その後の試料は移植患者が生存する限り5年毎に採取する。特に必要な場合には、移植実施計画書に基づいて、又は移植患者の医学的経過により、さらに頻繁な採取を行うこと。

(3) 移植患者が死亡した時は、少なくとも、急速冷凍固定試料、パラフィン包埋用試料、電子顕微鏡用試料等として剖検時に異種移植片から採取し、また、死因となった臨床症状に関連したすべての主要臓器の試料も採取する。これらの試料は、公衆衛生学的調査のために移植実施後30年間保管する。採取する臓器等については、死因に応じて異種移植チームにおいて決定すること。

(4) 移植実施施設の長は、記録や試料を継続的に正確に保管する責任を負うことから、長期間の保管を確実にするように、適切な装置（例えば、監視警報装置付き冷凍庫の使用、別個の冷凍庫に標本を分割して保管する。）を用いて保管し、移植患者の医学的記録及び供給したドナー動物のデータと迅速に検索、照合できるようにすること。

(5) 非臨床試験等により移植実施前及び移植実施後に、異種移植片に異種動物由来病原体の存在が判明した時又はそれが疑われた時には、移植患者に、微生物学的監視プログラムに沿って臨床検査を実施しなければならない。この検査の目的は、一般へ感染が伝播する前に移植患者に潜伏している感染を検出することである。移植した組織中に存在することが判明した異種動物由来病原体の検索を、移植患者の血清、末梢単核球又は組織について移植後定期的に行わなければならない。微生物学的監視は、術直後にはより頻回（例えば術後2、4、6週間目）に行う必要があるが、その後臨床症状が認められなければ頻度を減らすことができる。未知の病原体を検出するための遺伝子の検出も有用である。臨床症状がなくても持続性潜伏性感染を起こすウイルス（例えば、ヘルペスウイルス、レトロウイルス）を検出するための検査も実施しなければならない。対象とする異種動物由来ウイルスと同等のウイルスがヒトにも存在する場合、両者を区別する検査法を採用しなければならない。移植患者の免疫抑制状態によっては血清学的検査が信頼できないこともあり、細胞との共培養法に適切な検査法と組合せて実施することも考慮する。移植実施に際して計画した検査法の感度、特異性及び精度は、予め評価し、移植実施計画書に記載しておくこと。

(6) 臨床症状から予想される異種動物由来感染への対策のために、保管された試料を検査する際は、公衆衛生学的重要性を評価するための疫学調査を併せて実施すること。

(7) 何らかの理由により、移植実施施設において、移植患者の定期的な検査ができなくなる場合には、別の医療施設において実施するよう措置すること。なお、引き継ぐ医療施設は、検査及び試料の保存、施設内の感染対策等移植後の感染対策について移植実施施設と同等の対応を実施できる施設でなければならない。

## 5. 2 移植患者の接触者

3. 3. 2 (5) に掲げたとおり、移植患者は、その接触者に対して感染症についての十分な説明を実施すること。移植実施施設においては、その説明に適切に協力すること。

## 5. 3 移植実施施設における感染対策

### 5. 3. 1 感染対策実施法

(1) 適切な手洗い、バリアーによる予防、針及び他の鋭利な器具の使用と廃棄時の注意などを含む標準的感染予防対策を医療従事者に徹底させること。

(2) 予防的隔離（例えば、空気感染、飛沫、接触の遮断）については、移植実施施設の感染症専門医と異種移植チームの感染症専門家の判断に基づいて行うこと。入院中の予防的隔離の内容は、異種移植の種類、免疫抑制の程度、移植患者の臨床状態等により異なるものであることから、感染防止対策については移植実施前に検討し、さらに患者の病状の変化、退院並びに再入院又は感染症の確定診断があったときに再検討されなければならない。予防的隔離は、疑われる異種動物由来感染症が判明し完治するまで、又は疑いがなくなるまで続けること。

(3) 異種移植チームは、医療器具の使用法と消毒又は殺菌法及び感染性廃棄物の処分について、異種移植の特性を十分に勘案した手順書を作成し、守らなければならない。

### 5. 3. 2 急性感染出現時の手順

流行性の急性ウイルス感染において、病原体が分離同定されることは一般に多くはない。移植患者には、これらのウイルス感染とともに、同種移植での移植患者によく見られる感染症と同じ危険性もある。このことに鑑み、標準的な診断法によって移植患者の病態の明らかな原因が判らない場合には、体液及び組織試料の検査をさらに厳密に行うこと。移植実施施設の感染症専門医は、下記事項に留意の上、異種移植チーム及び疫学の専門家、獣医師、臨床微生物学者等協議して、診断及び適切な感染防御に務めること。

(1) 免疫抑制を受けている移植患者では、抗体を検出する血清学的診断法では感染症を同定できないことがある。この場合、共培養検査、遺伝子検出法等の他の技術を用いることにより疾患を診断できる可能性がある。従って、移植実施施設には、培養 (in vitro) 及び生体内 (in vivo)、生体外 (ex vivo) の方法でウイルス性病原体を検出できる設備がなければならない。未知の異種動物由来病原体の検出法については、医学と獣医学の両方における感染症専門家、未知の感染性病原体検査の専門家、ウイルスに関する生物学的安全性の専門家などと協議して行われなければならない。

(2) 移植患者に、異種動物由来感染症、同種移植で予期できない感染症又は公衆衛生学的に問題となり得ると思われる感染症が疑われる時には、急性期と回復期の血清試料を感染症専門医又は院内疫学専門家の判断に基づいて保管すること。これにより、過去にさかのぼった研究が可能となり、臨床症状の原因を診断できるようになる。

(3) (2) の場合には、総括責任者は、移植実施施設の長へ報告すること。

### 5. 3. 3 医療従事者

異種移植に伴う危険性の教育と医療従事者における感染の微生物学的監視を実施するための健康管理計画をつくる必要がある。労働安全衛生法又は国家公務員法に基づく人事院規則 10-4（職員の保健及び安全保持）に準拠し、動物飼育施設、動物病院又は屠畜施設において実施されている安全管理基準と同等の管理を行った場合、移植前に動物の組織や臓器を取り扱う医療従事者における感染の危険性は、前者の危険性を上回ることはないと思われる。しかし、移植後に移植患者を直接的又は間接的に診療又は看護する医療従事者への危険性は推測できない。就労内容の制限や免疫力の低下した従業員の配属は施設の長の責任で決定しなければならない。健康管理計画には次のことを含まなければならない。

#### (1) 医療従事者の教育

すべての移植実施施設は、各業務に見合った適切な職員用の教材を作成すること。

これらの教材には、異種移植の過程とその過程に関連する既知及び未知の感染の危険性について明記すること。移植患者と医療従事者の間に起こりうる人畜共通病原体及び院内感染病原体への暴露と伝播を最小限に抑えるために、感染の危険性が最も高いと考えられる医療活動の手法については、特に強調しておくこと。標準的予防対策に従うことについても記載すること。個人的なバリアー用具（例

えば、手袋、ガウン、マスク等)の使用、及び、たとえ手袋をしていたとしても移植患者との接触の前後での手洗いが重要であることについて詳細に述べておくこと。感染性病原体が一般大衆に感染する危険性についても記述すること。

#### (2) 医療従事者の微生物学的監視

異種移植チームの医療従事者あるいは移植患者を診療又は看護する医療従事者、異種移植片や移植後の移植患者の生体試料を扱う検査室員等から対照血清(すなわち、異種移植片や移植患者と接する前のもの)を採取して保管しておくこと。

保管血清は、感染性病原体に暴露した時に採取された血清と比較するための対照に用いる。

#### (3) 医療従事者の感染性病原体への暴露後の評価と管理

針刺し事故のような感染性病原体の感染の可能性にさらされた場合、当該医療従事者の病原体暴露記録を作成すること。

医療従事者には感染性病原体への暴露が発生した時には、異種移植チームの感染症専門家に直ちに報告するように指導すること。

記録には、日付、暴露の種類、関わった異種移植の過程、移植患者情報、暴露後にとった処置(例えば、カウンセリング、暴露後管理、追跡調査)、その後の経過等を明記すること。この記録は、医療従事者が職場を変えた場合、又はその施設が異種移植を中止した場合でも、移植実施後30年間は保存しなければならない。

病原体に暴露した医療従事者には、予期せぬ病態が起きた際、医学的評価を求めめるため、異種移植チームの感染症専門家に報告することを義務付け、適切な指導が受けられるようにしておくこと。報告を受けた場合は、異種移植チームにおいて検討し、適切な指導、管理を行うこと。

### 5.4 移植患者等の記録

#### 5.4.1 記録の保存

移植実施施設の長は、次に掲げる記録を移植実施後30年間保存し、管理すること。これらの記録は常時更新し、正確に相互照合ができるものでなければならない。系統的にデータを維持することは、有害事象が発生した際にその原因を疫学的に究明する上で役立つ。

##### (1) 異種移植のすべての過程を記した異種移植記録

責任者、個々のドナー動物とその飼育、採取及び調製施設、移植の日付と方法、移植患者とその臨床経過の要旨、移植患者と接触のあった者、それぞれの異種移植手術に関与した医療従事者について記載すること。

##### (2) 病原体暴露記録

院内において移植実施計画書に関連し、また異種動物由来感染の危険性のあるすべての暴露事象の日付と関わった人及び状況を記載すること。

##### (3) 各移植患者の医学的記録

移植患者の医学的記録には、4.5.3に規定する個々のドナー動物の健康管理記録のコピーを併せて保存すること。

#### 5.4.2 保存施設の変更

何らかの理由により、移植実施施設において、前項に掲げる記録の保存ができなくなる場合には、別の医療施設において実施するよう措置すること。なお、引き継ぐ医療施設は、記録の保存に関して移植実施施設と同等の対応を実施できる施設でなければならない。

## 6 公衆衛生上の管理

### 6.1 報告制度

#### 6.1.1 実施についての報告

異種移植の実施により発生する可能性が否定できない既知及び未知の異種動物由来感染症に対する対応の在り方について、国際機関等により監視(サーベイランス)制度の必要性が唱えられていることを踏まえ、移植を実施した場合は、公衆衛生上の感染症拡大防衛のために必要な情報を国に報告することとする。

(1) 報告責任者は、移植実施施設の長とする。

(2) 報告は、移植の実施より7日以内に行うこと。

(3) 報告先は、厚生労働省医政局研究開発振興課とする。

(4) 報告内容

a 移植実施施設の名称、住所等連絡先及び異種移植チームの総括責任者の氏名

b 移植患者の性別及び年齢

- c 移植に至らしめた疾患名、ドナー動物名及び移植した細胞、組織又は臓器の名称
- d 移植患者及びドナー動物の記録及び試料の保管場所の名称、住所等連絡先（変更があった場合は、その旨を速やかに報告すること。）

#### 6. 1. 2 感染症発生時の報告

異種動物由来感染症、同種移植で予期できない感染症又は公衆衛生学的に問題となり得ると思われる感染症が疑われる時には、診断及び適切な感染防御に務めるとともに、速やかに6. 1. 1 (3)と同じ部署に報告すること。

なお、同部署への報告のほか、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成10年法律第114号）において求められている報告が必要な場合は、別途同法に従った報告を行うこと。

#### 6. 1. 3 報告におけるプライバシーの保護

可能な限り移植患者のプライバシーの保護に留意すること。また、一般に危険が及ぶことを防ぐことに必要がない限り、報告された内容は、一般に公開されることはない。

#### 6. 2 試料等についての照会

各項目に定めた記録及び試料については、厚生労働省、保健所等が照会した際には、直ちに確認できるよう管理しておくこと。

#### 別添1 国外で異種移植を受けた患者等への対応

本指針の異種移植の実施に伴う公衆衛生上の管理の視点から、国外で異種移植を受けた患者等についても、国内で異種移植を受けた患者と同様な微生物学的監視等の対応がなされることが望まれる。同様の理由で、国内で異種移植を受ける外国人患者等に関しても、5. 1. 1 (7)の十分な対応が望まれる。

#### 別添2 ドナーブタからヒトへの感染の危険性が排除されるべき病原体リスト (Designated Pathogen) 注1, 注2

Onions D., Cooper DK., Yamanouchi K. et.al. An approach to the control of disease transmission in pig-to-human xenotransplantation. *Xenotransplantation* 7(2),143-55(2000)

〔ウイルス〕:

ブタパルボウイルス、オーエスキー病ウイルス、アフリカブタコレラウイルス、ブタポックスウイルス、ブタエンテロウイルス、ブタ水疱病ウイルス、ブタ水疱疹ウイルス、水疱性口炎ウイルス、ブタコレラウイルス、日本脳炎ウイルス、ブタ伝染性胃腸炎ウイルス、ブタインフルエンザウイルス、口蹄疫ウイルス、脳心筋炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ブタアデノウイルス、アストロウイルス、ゲタウイルス、ブタ繁殖・呼吸障害症候群ウイルス、ブタ流行性下痢ウイルス、レオウイルス、ブタサイトメガロウイルス、ブタ血球凝集性脳脊髄炎ウイルス、ブタ呼吸器型コロナウイルス、ブタブルブルウイルス、カリシウイルス、ブタリンパ球向性ヘルペスウイルス、ブタE型肝炎ウイルス、メニングルウイルス、ニパウウイルス、ハンタウイルス、東部・西部ウマ脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、ボルナウイルス、アポイウイルス、ポリオーマウイルス、牛ウイルス性下痢ウイルス、牛伝染性鼻気管炎ウイルス、ロタウイルス、レオウイルス、ブタトルクテノウイルス、ブタ内在性レトロウイルス (注3)

〔細菌〕:

エルシニア菌、気管支敗血症菌、クロストリジウム属、結核 (ヒト型、ウシ型、鳥型菌)、サルモネラ菌、大腸菌、炭疽菌、ブタ丹毒菌、パスツレラ菌、ブタ赤痢菌、ヘモフィルス菌、ブドウ球菌、ブルセラ菌、マイコプラズマ属、リステリア菌、アクチノバチルス菌、連鎖球菌、緑膿菌、ブタアクチノミセス、アクチノバチルス属、キャンピロバクター属、クラミジア、コクシエラ、ローソニア、レプトスピラ属

〔真菌〕:

真菌類、トリコフィトン属他皮膚糸状菌

〔原虫〕:

トキシプラズマ、コクシジウム、パラチジウム、クリプトスポリジウム、サルコシステイス、パベシア、トリパノソーマ属、ブタ回虫、トキソカラ、エキノコッカス、紅色毛様線虫、蛭状鉤頭虫、肺虫、糞線虫、有鉤条虫、絨毛虫、毛様線虫、ブタ鞭虫、その他外部寄生虫

〔海外からの導入を含め、最も厳密にコントロールされているミニブタに残っている可能性がある微

生物) :

ブタサイトメガロウイルス、ブタサーコウイルス、ブタスピューマウイルス

注1 本リストは、ブタについてのスクリーニング検査法を定める際に現時点で考慮しなければならない病原体を掲げたものである。掲載されている病原体に関する検査については、動物施設の地域に病原体が存在しない、細胞として培養後に利用するために培養中に確認ができるなどの科学的な根拠がある場合には、その実施を省略することができる。新たな病原体が確認された場合には、可及的速やかに本リストに加える。

注2 本リストに掲載されている病原体について検討を行うことは、移植患者への安全確保に必要なことであると同時に、移植患者等に予期できない重大な感染症が発生した場合に重要な意味を持つと考えられる。特に、予期できない感染症に関しては、予めリストに掲げた病原体について検討、検査し、移植患者への感染の危険性を排除しておけば、発生した感染症が未知の感染症である可能性が高いという判断につながり、すなわち、公衆衛生上の適切な対応の決定を速やかに行うことに役立つものと考えられる。

注3 ブタ内在性レトロウイルス (Porcine Endogenous Retrovirus [PERV]) については、すべてのブタの遺伝子に PERV-A と PERV-B が組み込まれ、一部のブタの遺伝子に PERV-C が組み込まれていることから、危険性を完全に排除することがほぼ不可能である。一方、ブタを用いたヒトへの異種移植は、これまでの 35 年間に世界で 200 例以上実施されているが、現時点では移植患者への PERV 感染確認例はない。しかし、PERV-A、PERV-B および PERV-A/C リコンビナントは、ヒト培養細胞に感染することが示されており、移植組織から患者に感染する可能性は否定できない。したがって、以下のように、ブタドナーにおける PERV ゲノムと感染性ウイルスの存在状況、および移植患者ならびにその接触者の PERV 感染の有無についてモニターすることが求められる。

- 1) ドナーブタに存在する PERV-A および PERV-B 感染性ウイルスの検出においては、ブタ末梢血単核球をマイトジェンにより刺激後、感染しやすいとされるヒト 293 細胞と共培養し、ヒト細胞への感染を調べる。感染性ウイルスのゲノムについては、リアルタイム逆転写 PCR により検出・定量する。ヒト細胞に感染しない PERV-C は、この方法では検出できない。ドナーブタとしては、PERV-A および PERV-B プロウイルスのコピー数が少なく、感染性ウイルスが上記の方法で検出できない動物を選択すべきである。
- 2) 移植患者およびその接触者は、移植前と移植後、定期的かつ生涯にわたり、PERV のモニターを受ける必要がある。モニターでは、PERV に対する抗体検出と核酸増幅による PERV ゲノム検出試験を行うこととする。同時に、マイクロキメリズム (動物細胞がヒト体内で免疫寛容となり細胞そのものが同定できる状態) と感染を区別するために、ブタ細胞の検出試験を行う。健康状態に関する問診、症状などの記録を行うこととする。

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業  
異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染問題に関する指針の見直しに関する研究

研究代表者 (敬称略)

俣野 哲朗 国立感染症研究所エイズ研究センター長

研究協力者 (敬称略)

掛江 直子 国立成育医療研究センター生命倫理研究室長

神田 忠仁 日本医療研究開発機構プログラムスーパーバイザー

北川 透 医療法人協和会理事長

倉田 毅 国際医療福祉大学塩谷病院教授

迫田 義博 北海道大学大学院獣医学研究科教授

松本 慎一 国立国際医療センター舘島移植プロジェクト研究アドバイザー

丸山 英二 神戸大学大学院法学研究科教授

