

ヒト狂犬病症例集

2008—2012年

厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

「ワンヘルス理念に基づく動物由来感染症制御に関する研究」(研究代表者：山田章雄)

研究分担者：菅 沼 明 彦

協力研究者：高 山 直 秀

協力研究者：柳 澤 如 樹

ヒト狂犬病症例集 2008 — 2012 年

はじめに

本小冊子は、平成 21 年度に、厚生労働科学研究費補助 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「我が国における動物由来感染症の感染実態把握に資する研究」班（主任研究者：多田有希）の研究活動の一つとして作成した「ヒト狂犬病症例集 1981-2008 年」の続編である。

しかし、収集できた 2008 年以降発表のヒト狂犬病症例が少なかったため、また狂犬病対策に従事されている方々、医療関係の方々に日本における狂犬病曝露後発病予防の実際を知っていただくため、がん・感染症センター都立駒込病院ワクチン外来における狂犬病曝露後発病予防被実施者の集計結果を載せた。さらに、狂犬病治療の現状を知っていただくために、狂犬病治療に関する総論も加えた。

なお、「輸入狂犬病発生前後における都立駒込病院ワクチン外来での曝露後発病予防被実施者の分析：2006-2011 年」および「狂犬病の治療 2012 年改訂版」は、ともに厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「ワンヘルス理念に基づく動物由来感染症制御に関する研究」班（研究代表者：山田章雄）の研究班報告書を修正ないし転載したものである。

目 次

ヒト狂犬病症例集 2008-2012 年	iii
日本で 36 年ぶりに発生した輸入狂犬病例：忘れられた致死性疾患	1
ヒト狂犬病 (米国ミズーリ州, 2008 年)	3
米国ミズーリ州で 50 年ぶりに発生した野外活動家の狂犬病死亡例	5
輸入ヒト狂犬病 (米国カリフォルニア州, 2008 年)	7
ヒト狂犬病不全型感染と推定される症例 (米国テキサス州, 2009 年)	9
ヒト狂犬病 (米国ケンタッキー州およびインディアナ州, 2009 年)	13
ヒト狂犬病 (米国バージニア州, 2009 年)	15
ヒト狂犬病 (米国ミシガン州, 2009 年)	18
メキシコでの吸血コウモリ曝露によるヒト狂犬病 (米国ルイジアナ州, 2010 年)	21
草食動物との接触時に狂犬病に罹患した獣医師における生前診断 (ブラジル, ミナスジェライス州)	24
28 歳女性狂犬病患者の性欲亢進症	28
輸入ヒト狂犬病例 (米国ニュージャージー州, 2011 年)	29
狂犬病発病後に回復した 1 例 (米国カリフォルニア州, 2011 年)	31
輸入狂犬病発生前後における都立駒込病院ワクチン外来 での曝露後発病予防被実施者の分析：2006-2011 年	36
狂犬病の治療 2012 年改訂版	50

狂犬病症例集 2008～2012年

平成21年度に、「ヒト狂犬病症例集 1981～2008年」を「我が国における動物由来感染症の感染実態把握に資する研究」班(主任研究者：多田有希)の研究活動の一つとして作成した。その後、狂犬病に関する研究活動は「ワンヘルス理念に基づく動物由来感染症制御に関する研究」班(研究代表者：山田章雄)に引き継がれたため、2008年以降に発表されたヒト狂犬病症例の一部を翻訳してまとめた。

今回まとめ狂犬病症例は、症例数こそ12例と少数であるが、36年ぶりに我が国で発生したヒト輸入狂犬病症例(症例08-1)、草食動物から感染したと考えられるヒト狂犬病症例(症例11-3)、動物の狂犬病では以前から指摘されている性欲亢進がヒトでも見られることを示した症例(症例11-4)、さらに、狂犬病から回復した2症例(症例10-1、症例12-1)など意義深い症例が含まれている。なお、症例09-1は異なる2件の論文で報告されている。

狂犬病の感染源となった動物はコウモリが6症例で半数を占め、イヌからの感染が4症例であった。感染源動物がイヌであった4症例のうち3症例は輸入例であることから、狂犬病常在地への渡航者に対して狂犬病への注意を喚起することが、輸入狂犬病発生予防上重要であることが再認識される。

収載したヒト狂犬病症例リスト

症例番号	論文名	受傷地域	加害動物	転機
症例08-1	日本で36年ぶりに発生した輸入狂犬病例:忘れられた致死的疾患	フィリピン	イヌ	死亡
症例09-1	ヒト狂犬病(米国ミズーリ州, 2008年) 米国ミズーリ州で50年ぶりに発生した野外活動家の狂犬病死亡例	米国	コウモリ	死亡
症例09-2	ヒト輸入狂犬病(米国カリフォルニア州, 2008年)	メキシコ	コウモリ	死亡
症例10-1	ヒト狂犬病不全型感染と推定される症例(米国テキサス州, 2009年)	米国	コウモリ	回復
症例10-2	ヒト狂犬病(米国ケンタッキー州およびインディアナ州, 2009年)	米国	コウモリ	死亡
症例10-3	ヒト狂犬病(米国バージニア州, 2009年)	インド	イヌ	死亡
症例11-1	ヒト狂犬病(米国ミシガン州, 2009年)	米国	コウモリ	死亡
症例11-2	メキシコでの吸血コウモリ曝露によるヒト狂犬病(米国ルイジアナ州, 2010年)	メキシコ	コウモリ	死亡
症例11-3	草食動物との接触時に狂犬病に罹患した獣医師の生前診断	ブラジル	草食動物	死亡
症例11-4	28歳女性狂犬病患者の性欲亢進症	インド	イヌ	死亡
症例11-5	輸入ヒト狂犬病例(米国ニュージャージー州, 2011年)	ハイチ	イヌ	死亡
症例12-1	狂犬病発病後に回復した1例(米国カリフォルニア州, 2011年)	米国	ネコ?	回復

日本で36年ぶりに発生した輸入狂犬病例:忘れられた致命的疾患

The First Imported Case of Rabies Into Japan in 36 years: A Forgotten Life-Threatening Disease
(Yamamoto S et al., Journal of Travel Medicine, 2008;15:372-374)

1957年以降、日本では狂犬病の国内感染例は報告されていない。日本で最後に報告された狂犬病例は、1970年のネパールからの輸入例であった。今回我々はフィリピンからの新規輸入狂犬病例を経験したが、国内では36年ぶりの症例であった。日本人は狂犬病の危険を忘れつつあり、本例は海外渡航計画中の日本人に警鐘を鳴らすものである。

【症例08-1】 2006年11月13日、糖尿病の既往のある69歳の日本人男性が、発熱と幻覚のため、洛和会音羽病院に入院した。患者はフィリピンの家族に会うため、1年に数回、日本とフィリピンの間を定期的に往來していた。入院の10週間前頃に2週間フィリピンに滞在し、4週間前にも2週間滞在していた。入院7日前、発熱、咳嗽、鼻水、および左手のしびれを認めた。近医にて鎮咳薬を処方されたが、症状の改善を認めなかった。入院3日前、水の飲みこみにくさを自覚するようになった。入院前日、発熱が持続するため、当院の救急外来を受診した。脱水に対して点滴を受けて、帰宅した。翌日、虫が見えると幻視を主訴に再度来院し、入院となった。入院当日より様々な恐怖症状を呈した。患者は水に対する恐怖のため、トイレの後に手を洗うことができなかった。また、空調の風があたることや、誰かがそばを歩いたことにさえ、非常な不快感を表した。

診察時、意識清明、時間・場所・人の見当識は保たれているようであったが、わずかに混迷を呈していた。体温38°C、心拍数135回/分、血圧205/118mmHg、呼吸数30回/分であった。発汗著明であり、軽度の咽頭発赤、口腔内乾燥を認めた。咬傷の痕跡は認め

なかった。その他の所見は正常であった。

検査所見:白血球数15,100/ μ L、ヘモグロビン19.1g/dL、ヘマトクリット52.1%、血小板数 16.9×10^4 /L、AST 48U/L、ALT 28U/L、CK 2,032U/L、尿素窒素35.7mg/dL、クレアチニン1.3mg/dL、ナトリウム150mEq/L、カリウム3.7mEq/L、血糖286mg/dL。これらの所見は重度の脱水症に合致した。

恐水症および恐風症と一致する症状から、まず狂犬病を疑った。しかし、患者がフィリピンでの動物との接触を否定したため、その可能性を除外せざるを得なかった。代わりに、発熱、発汗、頻脈、振戦、虫が見えるといった幻視などの典型的な症状、および飲酒歴よりアルコール離脱症候群を考慮した。補液やベンゾジアゼピン系薬剤投与にて、症状はわずかに改善した。しかし、入院日の深夜より容体が突然悪化した。患者は興奮状態となり、ベッドの柵をおろしたり、看護師に唾を吐きかけるなどの行動が見られた。そして痙攣をおこした後に、心肺停止となった。迅速な心肺蘇生にて心拍は再開したものの、挿管された後、治療のため集中治療室に移された。

翌日、我々は患者の家族に連絡をとったところ、10週間前にフィリピンのイサベラ州に滞在中、患者は左手をイヌに咬まれたが、曝露前、曝露後ともに一切の狂犬病ワクチン接種を受けていなかったことが判明した。家族はイヌに咬まれたことに気付き、病院を受診するよう勧めたが、傷が浅く、イヌが野良イヌではなく飼いイヌであったことから、患者は気に留めていなかった。患者を咬んだイヌは、その後原因がわからないまま死亡した。そのため、我々は狂犬病を再度強く疑った。二次感染を予防するため、患者を隔離し、接触

感染予防策を実施した。日本の国立感染症研究所に唾液、血液、尿、項部の皮膚生検検体を提出し、検査を依頼した。唾液検体のPCRにてフィリピン株に近い狂犬病ウイルス遺伝子を検出し、項部毛根神経組織の免疫染色でも狂犬病ウイルス抗原が陽性となったため、狂犬病と確定診断した。フェニトイン、フェノバルビタール、ミダゾラムやチアラミラールなど、様々な抗痙攣薬を投与したものの、てんかん重積持続の管理は困難であった。横紋筋融解症を発症し、入院5日目に多臓器不全で死亡した。

剖検にて、脳幹の血管周囲に軽度の炎症性細胞浸潤を認め、大脳皮質にネグリ小体と一致する細胞質封入体も認めた。中枢神経系の複数の領域のニューロン、脳神経、末梢神経の免疫組織化学染色で、細胞質内狂犬病ウイルス抗原が検出された。唾液腺の神経叢でウイルス抗原は検出されたものの、腺房細胞や腺管では検出されなかった。

考察

日本では1957年以降、狂犬病の国内感染例は報告されておらず、1970年にネパールからの輸入例1件が報告されているのみである。この極端に低い発生率は、1950年に制定された「狂犬病予防法」に基づく、イヌのワクチン接種および動物の検疫によるものである。本邦では長年狂犬病例の報告がなかったため、日本人は狂犬病の危険性を忘れつつある。また、国内のイヌのワクチン接種率は低下傾向にある。さらに日本では、旅行医学の概念が広く受け入れられていない。人や動物の国際的な往来が増加する昨今において、専門家の間では、日本への輸入症例は避けられないと考えられていた。このような状況の中、36年間、狂犬病の発症例がなかったこと自体、驚くべきことだとも考えられる。本報告の1週間後、フィリピンから帰国した日本人で別の狂犬病例が報告された。

過去の日本において、より多くの狂犬病例が発生していたにも関わらず、見過ごされていた可能性も示唆される。

現在でも、狂犬病の生前診断は困難である。先進国でさえ、動物咬傷歴のある提供者からの臓器移植や角膜移植により狂犬病が伝播した症例が報告されている。本例においては、患者が海外渡航中の動物との接触を否定しており、早期の狂犬病診断が困難であった。患者は意識清明のようであったが、既に誤った情報を伝えてしまうほど、精神状態は変調をきたしていたのだろう。曝露歴を直接患者から得られないことは多々あり、そのような状況において、鑑別診断から狂犬病の可能性を除外すべきではない。家族や親戚、時には第三者に連絡をとり、患者の動物との接触歴を確認することが極めて重要である。

狂犬病患者の多くは、恐水症や恐風症の症状を伴った狂躁型の症状を呈するが、最大で1/3程度の患者は典型的症状を欠く麻痺型の所見を呈する場合がある。後者は、臨床的な診断が極めて困難であり、ギラン・バレー症候群と混同されやすい。誤診を避けるため、狂犬病常在国への渡航歴のあるすべての脳炎患者について、鑑別診断に狂犬病を考慮することが不可欠である。

予防接種を受けていない10代の患者が、ケタミン、ミダゾラム、リバビリン、アマンタジンの併用療法により狂犬病から生還したとの報告が2004年に米国より発表され、大変センセーショナルであった。本患者においては、病気の進行が急速で、この新たな治療法を試みることはできなかった。

可能性を秘めた狂犬病に対する新たな治療法が報告されているものの、現在まで上記以外の生存者の報告はない。今日でも予防こそが最も重要であり、日本においては、旅行医学の認識を高めることが必要である。本例は、海外渡航を計画中の日本人旅行者

に注意を喚起し、警鐘を鳴らすものである。

ヒト狂犬病(米国ミズーリ州, 2008年)

Human Rabies -- Missouri, 2008

(CDC, MMWR 2009;58;1207-1209)

2008年11月24日, ミズーリ州公衆衛生研究所は米国疾病対策予防センター(CDC)に対し, ミズーリ州における55歳男性の狂犬病疑い例を報告した。男性は症状発症の4~6週間前にコウモリに咬まれており, その際医療機関を受診していなかった。狂犬病を思わせる症状を主訴に2ヵ所の救急外来(ED)を受診した後, 11月23日に入院し, ミルウォーキープロトコルに従い治療を受けた。11月26日, ギンイロコウモリに由来する狂犬病ウイルス変異株への感染が確認された。患者は11月30日に死亡した。本報告では, 患者の治療ならびに臨床経過を概説する。また, 狂犬病, とりわけコウモリやその他の野生動物との接触後における狂犬病発症リスクに対する社会認識の向上の重要性に焦点を当てる。医療関係者は, 最近の動物咬創歴を有する原因不明の脳炎の患者においては, 常に狂犬病への疑いの目を持たなければならない。

【症例09-1】 11月19日, ミズーリ州に住む55歳の男性は, 左耳から始まり, やがて左顔面から腕にかけて広がる搔痒感を自覚した。11月21日, 軽度の胸部痛を自覚するようになり, 地域のEDを受診した。心電図及び心筋逸脱酵素の結果より, 急性心筋梗塞は否定的であった。症状増悪時には再診するよう指示され, 帰宅となった。11月22日, 飲水行為に起因するパニック発作及び不安感を主訴にEDを再診した。その際, 4~6週間前に左耳をコウモリに咬まれたことを伝えた。患者は, 狂犬病免疫グロブリン15.4mL及び狂犬病ヒト2倍体細胞ワクチン1mLによる狂犬病曝露後

発病予防(PEP), 破傷風・ジフテリアトキソイドの追加接種を受けて帰宅した。

翌11月23日, 胸痛の持続と新たに出現した左耳から左顔面のしびれを主訴に, 昨日とは別のEDを受診した。その際に, 飲水困難である旨も訴えた。患者はEDの医師に, 左耳をコウモリに咬まれたこと, 前日にPEPを受けたことを伝えた。また, 時折しびれを伴う慢性的な頸部及び背部痛の経過についても伝えた。医師はPEPが適切におこなわれているものの, 狂犬病の病状がすでに進行していた場合は有効でない可能性があるとして説明した。帰宅に際し, 症状が進行する場合は医療機関を受診するよう付け加えた。

同日, 患者は脱水症状を訴え, EDを再診した。その際, 渡された飲み物を飲もうとした際の, 患者の不安気な様子が救急外来の職員に目撃されている。翌11月24日, 男性は3次医療機関に緊急搬送された。入院時, 狂犬病をはじめ, 感染性の髄膜炎・脳炎など, その他の疾患が鑑別診断としてあげられた。腰椎穿刺の結果, 脳脊髄液(CSF)中の糖は78mg/dL(基準値:50~80mg/dL), 蛋白39mg/dL(基準値:15~45mg/dL), 赤血球6/mm³(基準値:0/mm³), 白血球1/mm³(基準値:0~3/mm³), 分画としてリンパ球68%, 単核球26%, 好中球6%であった。血算, 生化学, 薬物スクリーニング検査, 頭部CT検査では特記すべき所見を認めなかった。11月24日, 採取した血清, CSF, 項部皮膚生検検体, 唾液がCDCに提出され, 11月26日に狂犬病と確定診断された。CDCにおいて, 皮膚生検検体より直接蛍光抗体法にてウイルス抗原, 及

びRT-PCR検査にてウイルスのRNAが検出された。ウイルスのRNAはRT-PCRにて患者唾液中からも検出された。血清からはRFFITにて狂犬病中和抗体が検出されたものの、CSFからはRFFIT、間接蛍光抗体法いずれにおいても検出されなかった。RT-PCRにて増幅された狂犬病ウイルスのRNAは、ギンイロコウモリ (*Lasionycteris noctivagans*) に一般的な変異株であった。

11月25日、患者は昏睡療法及びアマンタジン投与を含む、ミルウォーキープロトコルに従い、狂犬病治療が開始された。翌日、徐脈、血圧低下が見られ、アトロピン、ドパミンの投与が開始された。11月28日、徐脈、血圧低下の持続があり、ドパミンはノルエピネフリンに変更された。また、頭蓋内圧亢進所見が見られたため、利尿剤が投与された。11月29日、血圧の低下が更に進行し、乳酸アシドーシスを伴った乏尿性急性腎不全を認めたため、人工透析を開始された。11月30日には、頭蓋内圧亢進に伴う脳ヘルニアを示唆する所見を認めたため、家族は救命措置の中止を決断し、患者はその後間もなくして死亡した。剖検にて、小脳扁桃ヘルニアと中等度の両側鉤ヘルニアを示唆する所見が認められた。組織学的検査にて、特に海馬、基底核、プルキンエ細胞の検体において、多数の神経細胞から好酸性細胞質封入体が確認された。

公衆衛生学的調査

11月23日、テキサス郡衛生局(TCHD)は狂犬病疑似例を確認し、11月24日にミズーリ州衛生高齢者福祉局に報告した。11月26日にCDCが狂犬病を確定診断したことを受け、TCHDは家族、友人、病院関係者に患者の曝露歴の聞き取り調査を行い、予防接種諮問委員会(ACIP)の基準に基づき、全ての患者との接触者に対し、PEPの必要性を検討した。家族は、

症状発症の約4～6週間前に自宅にてコウモリに遭遇したことを報告した。また、コウモリが家に侵入してくる前、数日にわたり玄関ポーチの梁でその姿を目撃していることも伝えた。患者は侵入したコウモリをとらえた後、腕から首筋にかけて這わせていたところ、左耳を咬まれたとのことであった。咬まれた際、患者は家族にコウモリから狂犬病が伝播する可能性を話していたが、公衆衛生機関への報告や、医療機関を受診することはなかった。患者はペットとして多くの野生動物を飼育するほどの熱狂的なアウトドア好きで、医療機関を受診しなかったものの、捕獲後2日間は家の中でコウモリを放し飼いにし、様子を見ていた。その後、コウモリに健康上問題がなかったため、屋外に放した。

患者とコウモリの唾液に曝露した可能性のある4名の家族と友人が特定された。4例はいずれも11月26日に初回のPEPを受けた。EDと3次医療機関にて患者の治療にあたった約40名の医療関係者のうち、1名のみが患者の口腔内診察に際し手袋を着用していなかったことにより、ACIPガイドラインのPEP対象者に該当した。患者はイヌとネコを飼育しており、コウモリに咬まれた可能性があった。イヌは狂犬病予防接種を受けており、追加接種を受けた後、45日間の自宅隔離が行われた。ネコは狂犬病予防接種を受けておらず、予防接種を行った上で、地元の獣医施設に6カ月隔離された。本症例に関連し、PEPを受けた動物や人で、狂犬病の感染兆候や症状は認めていない。

編集部注:本死亡報告は、コウモリとのいかなる曝露の後には、当該コウモリの健康状態に関わらず、迅速に医療機関を受診することの重要性を示している。曝露後速やかに狂犬病免疫グロブリンとワクチン接種を受ければ、狂犬病は予防することができる。コウモリへの

曝露は、その頻度の高さや傷が小さく容易に見過ごされ得る点から特別な注意が必要である。特にコウモリへの曝露においては、室内でコウモリを見かけただけでさえ、人が気付かないような咬傷、直接的な接触の可能性(熟睡後に目覚めると室内でコウモリを発見した、付添いのいない子供・精神障害者・薬物中毒者の部屋でコウモリを発見した場合など)をはらんでいる。ただし、診断的検査でコウモリの狂犬病が否定しうる、また状況的に曝露の可能性が低いと判断される場合においては、上記のような状況を曝露とみなす必要はない。

一度発病すると、狂犬病に対する標準的な治療法はなく、ほぼ死に至る。ミルウォーキープロトコルは、ウィスコンシン州の患者に対し2004年に初めて施され、狂犬病から生還した際の試験的な治療法である。北アメリカにおいて、狂犬病患者の治療におけるその後の試みはいずれも失敗に終わっているものの、赤道ギニアにて初期回復を認めた1例が報告されている。最終的に患者は死亡したものの、死因は狂犬病より栄養失調によるものと考えられている。

本報告例は、1959年以降ミズーリ州での初のヒト狂犬病例である。2000年-2008年の間、米国とプエルトリコにて、6例の海外罹患例を含む計27例のヒト狂犬病例が報告されている。国内で感染した21例のうち、19例(90%)はコウモリに関連した狂犬病ウイルス変異株であった。ミズーリ州における狂犬病の第一宿主はコウモリとスカンクである。本報告における患者と接触したコウモリは、検査用に提出されるべきであった。狂

犬病が示唆される全てのコウモリと陸生肉食動物は、安楽死させた後、狂犬病検査を行うべきである。検査を実施することで、発病予防のためPEPを必要であれば期間内に実施することができ、不必要なPEPを回避することができる。また、一般市民に対し、野生動物の狂犬病の徴候を外見から判断することは困難であり、本症例のような観察方法は狂犬病除外のための手段として推奨されないことを啓発することが重要である。医療関係者は、最近の動物咬傷歴がある原因不明の全ての脳炎患者において、狂犬病を鑑別診断にあげ、迅速に臨床検査を実施する必要がある。

本報告では患者と接触した5名に対しPEPを実施した。これら5名のうち、医療関係者は1名のみであった。1980年-1996年にかけてのヒト狂犬病例のまとめでは、1例につき平均54名(範囲:4~179名)の接触者がPEPを受けたとされている。ACIPにより作成された狂犬病PEPの勧告では、標準予防策を遵守している医療機関においては、医療関係者がPEPを必要とする場合は少ないと想定されている。

狂犬病予防において、一般市民への啓発活動は重要な役割を担っている。狂犬病の予防接種未実施者や適切な研修を受けていない者に対しては、コウモリに触れないよう注意を促すべきである。狂犬病に関する認識向上を目的としたキャンペーンを通し、狂犬病ウイルス曝露への迅速な対応の妨げとなりうる誤解や姿勢に対しても取り組んでいく必要がある。

米国ミズーリ州で50年ぶりに発生した野外活動家の狂犬病死亡例

First Human Rabies Case in Missouri in 50 years Causes Death in Outdoorsman

(Turabelidze G et al. Missouri Medicine 2009;106;339-341)

ヒトにおいて、狂犬病は通常致死的な疾患であるが、適切な創部処置、症状発症前の適切なワクチン

接種により予防可能である。

要旨

ミズーリ州で50年ぶりに発生したヒト狂犬病の死亡例を報告する。現在の狂犬病疫学、曝露後の治療と管理、およびヒト狂犬病の兆候、症状、治療について考察する。

序

2000年から2007年の間、米国内では25例のヒト狂犬病例が報告されている。世界では、毎年狂犬病により55,000例以上が死亡している。2008年11月、ミズーリ州で1959年以降初のヒト狂犬病例が発生した。患者はコウモリ咬傷により感染し、死亡した可能性が高い。

【症例09-01】 2008年11月19日、野生動物における狂犬病の常在地域として知られるミズーリ州南東部の農村地域に暮らす55歳の白人男性が、左耳や左腕に痒みを自覚し、次第に腕や顔面の感覚異常が出現した。2008年11月21日、患者は胸痛と背部痛を訴えて、地域の救急外来(ED)を受診し、心臓検査を受けて帰宅した。翌日、胸痛は悪化し、興奮・混乱状態となり、EDを再診した。この時、患者が発症4～6週間前に自宅で左耳をコウモリに咬まれていたとの報告が患者の婚約者からあった。患者の話では、自己判断で3日間コウモリを監視下に隔離し、その後公衆衛生機関への連絡をせずに放したとのことであった。2008年11月22日、狂犬病が疑われ、ヒト狂犬病免疫グロブリン(HRIG)の投与と狂犬病ワクチンの初回接種を実施した。翌日、患者は他院を受診し帰宅したが、同日、脱水、全身の振戦、左顔面の異常感覚、恐水症を訴えて地域のEDを再診し、専門治療施設に搬送された。入院時血算、脳脊髄液(CSF)検査、頭部CTで

有意所見は認められなかった。入院後、患者は攻撃的となり、混乱状態は悪化し、鎮静薬を要した。狂犬病検査用の検体を採取した。項部生検は、逆転写過程ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)と直接蛍光抗体法(DFA)で陽性であった。血清は迅速蛍光焦点抑制試験(RFFIT)、唾液はRT-PCRで陽性であった。「ミルウォーキープロトコル」に従い、ケタミン、ベンゾジアゼピン、アマンタジンの投与を開始した。その後、患者の状態は悪化し、2008年11月30日に死亡した。

患者と濃厚接触した、もしくは当該コウモリと接触した可能性があった4名が狂犬病曝露後発病予防(RPEP)を受けた。また、手に傷があり、患者の口腔内を診察する際に手袋を使用していなかったと報告した医師一名がRPEPを受けた。死亡後CNS組織は、DFAで狂犬病ウイルス抗原陽性であった。

考察

本例の患者では、確定診断ができなかったものの、コウモリが狂犬病の感染源であった可能性が高い。患者は野外活動に非常に熱心で、しばしば野生動物をペットとして飼育していた。狂犬病の潜伏期間は平均2～3カ月であるが、2週間から時に数年にまで及ぶことがあるため、患者が当該コウモリ以外の曝露により狂犬病に感染した可能性は否定できない。しかし、唾液や皮膚生検のRT-PCR検査で得られた塩基配列解析は、米国でみられるギンイロコウモリの狂犬病ウイルスと一致した。

疾病対策予防センター(CDC)が2007年に行った狂犬病疫学調査によると、米国内の動物狂犬病例の93%が野生動物であり、家畜は7%のみであった。東部沿岸地域の全ての州にアライグマ狂犬病は常在し、米国中北部・中南部・カリフォルニアではスカンク狂犬病が多くを占める。また、食虫コウモリの狂犬病は、米国全域で発生している。近年、米国内で罹患した

国内感染ヒト狂犬病症例の大部分は、コウモリ関連狂犬病ウイルスによるものである。

ミズーリ州では、狂犬病の自然宿主として主にコウモリとスカンクがあげられるが、時に他の野生動物や家畜にも感染が認められる。1999年-2008年(表1参照)にかけて検出された狂犬病動物の年間平均は51であった。コウモリ狂犬病の流行様式は、陸性哺乳類の流行様式と関係なく推移する傾向がある。過去10年間、ミズーリ州で狂犬病陽性と判定されたコウモリの割合は3~6%、スカンクは10~40%であった。

ヒトにおいて、狂犬病は通常致死的な疾患であるが、適切な創部処置、症状発現前にHRIGや狂犬病ワクチンを適切に投与することで、予防が可能である。狂犬病が疑われる動物に咬まれた場合、全例にRPEPが推奨される。咬傷はないが、開放創や粘膜が被疑動物の唾液に汚染されたような場合、RPEPを検討する必要がある。しかし、コウモリのように、なかには咬傷部位の特定が困難な動物も存在する。コウモ

リから直接的な経皮曝露や粘膜曝露があった場合、そのコウモリが狂犬病でないことが確認されない限り、RPEPが推奨される。

原因不明で、急速に進行性するウイルス性脳炎と一致する神経学的症状がある場合、鑑別診断に狂犬病を常に考慮する必要がある。狂犬病の初期兆候や症状は非特異的だが、動物咬傷の既往や開発途上国への渡航歴があり、知覚異常、流涎、嚥下困難、恐水症状、恐風症、弛緩麻痺、行動変化、または突然の自律神経の変調などの臨床症状が見られた場合は、狂犬病を疑うべきである。狂犬病の迅速診断は患者に有益である他に、接触者に対する適切な予防策を講じることにつながる。また本報告から、コウモリや他の野生動物との直接接触の危険性について一般市民の認識を一層高め、そして、曝露した際は公衆衛生機関に迅速に報告しなければならないことが改めて強調される。

ヒト輸入狂犬病(米国カリフォルニア州, 2008年)

Imported Human Rabies - California, 2008

(CDC, MMWR 2009;58;713-716)

米国では開発途上国と比べてヒト狂犬病例は少ないものの、動物狂犬病例は一般的に認められる。米国のヒト狂犬病例の大半はコウモリに起因しているが、開発途上国ではイヌが最も一般的な宿主であり、媒介動物でもある。2008年3月、米国に不法入国直後のメキシコ人移民が、カリフォルニア州公衆衛生局によって輸入ヒト狂犬病と診断された。同患者から分離された狂犬病ウイルスは、メキシコオヒキコウモリ(*Tadarida brasiliensis*)から発見されたウイルスに最も近縁の、これまで確認されていない変異株であった。本

狂犬病ウイルス変異株の分子学的・系統発生的な特徴は、これまで報告されている。本報告では、疫学調査の結果と、実施された公衆衛生対応について概説する。家庭内での接触者を多く含む合計20名、狂犬病ウイルスの曝露対象者となり、曝露後発病予防(PEP)を受けた。調査結果から、ヒト輸入狂犬病例の診断と疫学調査の難しさ、および多国間で連携して公衆衛生対応を行うことの重要性が示唆される。

【症例09-02】 2008年3月17日、メキシコのオアハカ

州から米国に入国したばかりの16歳男性が、咽喉痛と食思不振を主訴に、家族と共にカリフォルニア州のサンタバーバラ郡の救急外来(ED)を受診した。EDの医師は通訳を介して病歴を聴取した。バイタルサインでは、発熱(38.1℃)と頻脈(140/分)を認めた。患者は覚醒していたものの、興奮状態にあり、泣いていた。身体所見では、軽度の腹部圧痛を認めた。血算、電解質、肝機能、尿検査を実施したところ、血中尿素窒素値の上昇(20mg/dL, 基準範囲:7-18mg/dL)を除き、明らかな異常は認めなかった。補液後、咽喉炎および腹痛の診断にて、帰宅となった。

数時間後、悪心・嘔吐、発熱、および咽喉痛のため、同じEDを家族に連れられて受診した。発熱(37.3℃)および頻脈(164/分)を認め、興奮状態で、患者の協力は得られない状態であった。患者は水分を摂ることを拒否し、また、頻繁に痰を吐き出していた。興奮状態にあり、水分の経口摂取を拒否したため、EDの医師は精神科医の診察が必要になるかもしれないと述べた。脱水症のため補液を再度行った。ウイルス性咽喉炎、抑うつ状態、食思不振の診断で、お婆の家に帰宅となった。

3月18日、患者に嘔吐や振戦が認められ、お婆の家で倒れた。救急隊到着時、患者の呼吸は停止しており、呼びかけに無反応であった。蘇生術が試みられたが、死亡が確認された。

患者の死後、EDの医師は1) 恐水症を呈し、攻撃的な行動を示したこと、2) ED受診の前日にメキシコ国内のイヌ狂犬病常在地域から米国に入国したことから、患者が狂犬病に罹患していた可能性があると考えた。

公衆衛生学的調査

サンタバーバラ郡公衆衛生局とメキシコの衛生当局者は、家族や知人に患者の狂犬病曝露の可能性について聞き取り調査を行った。その結果、患者は2回

の動物咬傷歴があった可能性が確認された。いずれの咬傷もメキシコのオアハカ州で起こっていた。2007年12月、患者はヒツジの番をしている際にイヌに咬まれた。同月、今度はキツネに咬まれた。この時、同じキツネに咬まれた複数の人が狂犬病PEPを受けたが、患者は受けなかった。

剖検時に採取した脳組織は、サンタバーバラ郡公衆衛生研究所に提出された。3月21日、直接蛍光抗体法により、脳組織中に狂犬病ウイルス抗原が確認された。ウイルスを同定するため、脳組織はカリフォルニア州ウイルス・リケッチア疾患研究所(VRD)と疾病対策予防センター(CDC)に送られた。3月27日、抗原分析と遺伝子配列決定検査により、VRDとCDCはイヌ狂犬病ウイルス変異株ではなく、メキシコオヒキコウモリで発見されるウイルスに近縁の狂犬病ウイルス変異株と判定した。

3月21日、CDCのサンディエゴ検疫所はカリフォルニア州公衆衛生局の支援のもと、メキシコの連邦公衆衛生当局と同地方公衆衛生当局に本例を報告するとともに、メキシコ国内における患者のウイルス曝露に関する詳細情報を要望した。さらに、サンタバーバラ郡公衆衛生局は、地域病院の感染対策担当者とベンチュラ郡公衆衛生局と連携して、調査を開始した。患者が不法移民であること、長距離移動を経て入国したこと、言語・文化の壁があることが、調査を困難のものにした。

疫学調査の結果、患者は3月10日にメキシコのオアハカ州を出発し、同行者とともにメキシコ国内を徒歩および車で移動し、3月16日もしくはその直前に米国に不法入国したことが判明した。同行者には義理の兄弟もおり、オアハカ州から米国まで一緒に移動していた。3月16日の米国到着後、患者はカリフォルニア州サンタバーバラ郡の親族の住居に滞在し、翌17日に発症した。

メキシコの衛生当局者は、患者の故郷の知人や親族に聞き取り調査を行ったが、カリフォルニア州へ出発する前に患者が感染したとは思われていなかったため、誰もPEPを受けていなかった。義理の兄弟や他の同行者の行方を徹底的に搜索したが、発見することはできなかった。米国到着後、患者の滞在場所は親族の住居のみであったため、米国での曝露者は滞在先の同居人、EDの職員、衛生局担当者に限られていた。

予防接種諮問委員会の勧告に従い、曝露対象者の評価が行われた。接触が確認された29名のうち、20名が曝露した可能性があると考えられ、PEPを受けた。PEPを受けた20名中、16名は滞在先の同居人であった。全員がPEPを受けたが、それは親族の住居に滞在中、患者は頻繁につばを吐き、また唾液分泌が過剰であり、粘膜や創部に唾液が曝露したためであった。PEPを受けた他の4名は医療関係者であった。EDの医師2名が、患者の唾液に曝露したと報告した。微生物研究者および獣医技術員の2名は以前に予防接種を受けていたが、検体の処理に関与したことから、狂犬病ワクチンの追加接種を受けた。現在まで米国国内で、患者との接触歴がある人で、狂犬病を発症したものはいない。

編集部注：

本例は、米国への輸入ヒト狂犬病例のうち、イヌ狂犬病ウイルス変異株に関連していない初の報告例である。本報告で記述した患者は、メキシコオヒキコウモリで発見される狂犬病ウイルスに最も近縁の変異株に感染していた。2000年-2008年の間、米国では合計27例のヒト狂犬病例が報告されている。そのうち本例を含めて、6例は輸入例である。本例以外は、1) イヌ狂犬病常在国でイヌ曝露歴があった、もしくは2) 患者の母国で常在しているイヌ狂犬病ウイルス変異株

が確認された症例のいずれかであった。本報告で記述した患者が、どのような経路で狂犬病ウイルスに感染したかは不明である。コウモリ咬傷からの直接伝播、または、コウモリ狂犬病ウイルス変異株に感染した肉食動物による咬傷(調査で確認されたイヌまたはキツネによる咬傷)による二次的な感染の可能性がある。渡航者は、目的地の状況や狂犬病疫学、ならびに、野犬や野良猫、野生動物を避けて曝露を避けることを認識する必要がある。狂犬病ウイルスに曝露した可能性がある患者は、直ちに病院を受診すべきである。

患者の米国への入国方法が、メキシコ国内の管轄衛生局による迅速な予防策の実施を遅らせたと考えられる。患者が不法入国であったことから、患者や親族が医療関係者と当局者に詳細な情報を直ちに開示しなかった可能性があったため、狂犬病の診断を検討することが遅れた可能性がある。しかしながら、失見当識、唾液過多、脱水がみられ、水を怖がる患者については、動物曝露歴の有無にかかわらず、鑑別診断に狂犬病をあげる必要がある。医療関係者は、急速に進行する脳炎の患者では、狂犬病を考慮しなくてはならない。特に、渡航歴や入国記録からイヌ狂犬病常在国の滞在歴が確認された場合は、鑑別診断に狂犬病を含める必要がある。

本調査から、米国・メキシコ間の国境をまたぐ感染例の調査を実施する場合には、両国の公衆衛生当局の協力が重要であることが強調される。両国当局は、本患者の狂犬病死に関する情報を共有したことで、タイミング良く連携して疾病監視を行い、予防策を評価し、その後の死亡についても正確に記録することができた。

本例から、感染症対策における国際協調を改善することの必要性も示された。CDC、メキシコ保健省、両国の州疫学当局職員は、本例のような二国間の症例

や疾患の流行についての課題を検討し、公衆衛生目的での両国間の系統的なコミュニケーションを実現するための、「米国メキシコの相互関係疫学事象における協調についてのガイドライン」の草稿を作成した。背景には、本例のような米国とメキシコの二国間にわたる公衆衛生の事案が、特に国境地帯を中心に頻繁に発生していることがあげられる。また、本輸入狂犬病例を含めた大半の事象が、WHOによる「国際的な

公衆衛生上の脅威となりうる全ての事象(PHEIC)」の定義に即していない。こうした点を受けて、2005年の国際保健規則では、前述のような二国間協定によって、国境地帯およびその先の地域における一般的な疾病対策問題および公衆衛生事象に対処することを奨励している。米国・メキシコ間ガイドラインのための実施プロトコルは、現在試験運用中である。

ヒト狂犬病不全型感染と推定される症例(米国テキサス州, 2009年)

Presumptive Abortive Human Rabies - Texas, 2009

(CDC, MMWR 2010;59;185-190)

狂犬病は重篤な人獣共通感染症である。生存例として正式に報告されているのは世界でわずかに6例である。うち5例は発症前に狂犬病ワクチン接種を受けていた。1例は狂犬病ワクチン未接種であったが、長期間の集中治療後に回復し生存している。生存例の大半で、中等度から重度の神経学的後遺症が認められる。全6例において、曝露歴、臨床症状、狂犬病ウイルス中和抗体(VNA)の検出に基づいて診断が行われた。本報告では、狂犬病ウイルスによる脳炎を発症した女性患者の臨床経過および検査所見について述べる。彼女は狂犬病ワクチン未接種であり、発症2カ月前にコウモリへの曝露歴があった。間接蛍光抗体法(IFA)により、患者の血清および脳脊髄液(CSF)から狂犬病ウイルス抗体が検出された。しかし狂犬病ワクチンおよびヒト狂犬病免疫グロブリン(HRIG)の投与を受けるまで、狂犬病VNAは検出されなかった。神経症状の再燃により、複数回の入院および通院を要したが、本症例で集中治療は不要であった。他の原因は特定されなかったため、ヒト狂犬病不全型感染(「集中治療が不要であった狂犬病感染例」と定義する)と診断した。コウモリや他の狂犬病を

媒介する野生動物を避けること、これらの動物に曝露した際には迅速に医療機関を受診することを強調する必要がある。狂犬病は曝露後直ちにHRIGおよびワクチンを接種することで発症予防が可能である。しかし本症例は、狂犬病の不全型感染が起こり、狂犬病と認識されない可能性も稀に存在することを示唆する。

【症例10-01】

17歳女性。2009年2月25日に強い前頭部痛、羞明、嘔吐、頸部痛、めまい、および顔面と前腕の知覚異常を主訴に救急外来を受診した。頭痛は受診2週間前から出現していた。間欠的な失見当識を認め(GCS=14)、項部硬直および38.9度の発熱も認められた。頭部CTで異常を認めなかった。腰椎穿刺が施行され、白血球 163/mm³、赤血球検出なし、リンパ球 97%、単球 3%、糖 61mg/dLであった。セフトリアキソンおよびデキサメサゾンの投与を行ったが、髄液培養陰性であり、両薬剤は中止された。3日後に症状改善したため、退院した。

その後頭痛が再燃し、増悪した。3月6日、羞明、嘔

吐、頸部～背部を中心とした筋肉痛を訴えて別の病院を受診した。頭部MRIでは、年齢に比して側脳室拡大が著明であった。腰椎穿刺が再度施行され、蛋白 160mg/dL, 白血球 185/mm³, 赤血球 1/mm³, リンパ球 95%, マクロファージ 5%であった。同日、小児専門治療機関に搬送され、入院した。

入院時、発熱はなく意識は清明で、見当識も正常であった。眼底検査では両側乳頭の辺縁不鮮明化が認められた。また左視野の一時的な狭窄を伴う羞明を認めた。入院当初は左上下肢の筋力低下を認めたが、その後改善した。腕から背部にかけて、掻痒感を伴う丘疹も認められた。感染性脳炎が疑われ、アシクロビル、セフトリアキソン、エサンブトール、イソニアジド、ピラジナミド、リファンピシンの投与が開始された。3月10日、患者は右上下肢の感覚と筋力消失を訴えるようになり、脱力感も認められた。嘔吐回数が増加し、興奮状態および攻撃的になったが、翌日には症状は改善した。再度腰椎穿刺を施行したところ、髄液圧の上昇が認められた。

脳炎と無菌性髄膜炎の精査目的で様々な検査が施行されたが、確定診断には至らなかった。3月10日、コウモリへの曝露歴が確認されたため、狂犬病が鑑別診断として浮上した。患者は、頭痛が出現するおよそ2カ月前、テキサス州でキャンプに行っていた際に洞窟に入り、飛んでいるコウモリと接触したことを思い出した。数匹のコウモリとの接触があったが、咬傷やひっかき傷などを受けた自覚はなかった。また、ペットとしてフェレットおよびイヌを飼っていたが、いずれも健康であり、定期健診を受けていた。

患者は狂犬病ワクチンの接種歴はなかった。3月11日、血清と髄液の狂犬病ウイルス抗体検査、唾液と項部皮膚生検による狂犬病ウイルスRNAのPCR法、項部皮膚生検による狂犬病ウイルス抗原の直接蛍光抗体法が疾病対策予防センター（CDC）で行われ

た。狂犬病ウイルス抗原およびRNAは検出されなかったが、IFAにより4本の血清および髄液検体で狂犬病ウイルス抗体が陽性となった。血清免疫グロブリンG (IgG)反応は上昇し、最大時の希釈率は8192倍であり、血清免疫グロブリンM (IgM)は32倍であった。髄液IgGも陽性となり、3月19日には希釈率が32倍であり、4月3日までに8倍まで低下した。髄液IgMは陰性であった。IFA陽性所見は、第三者による盲検法で行われたウエスタンブロット法により確認された。狂犬病ウイルスはリッサウイルス属の他のウイルスと血清学的に交差反応を示す場合があるが、北米に生息するコウモリが媒介するラブドウイルスのうち、狂犬病ウイルスと血清交差反応を示す可能性があるものは、Kern Canyon virus (KCV)のみである。患者の皮膚、唾液、髄液を用いてPCR法を行ったが、KCVのRNAは検出されなかった。

3月14日、狂犬病陽性の結果を受け、狂犬病ワクチン接種およびHRIG 1500 IUの投与が行われた。免疫応答が高まることによる有害反応を懸念し、ワクチンの追加接種は施行されなかった。3月19日と3月29日に、迅速蛍光フォーカス抑制試験(RFFIT)により血清の狂犬病VNAが陽性となったが、髄液の狂犬病VNAは依然として陰性であった。

患者は保存的治療が継続され、集中治療は不要であった。3月22日、臨床症状が改善したため退院した。しかし頭痛が再燃したため3月29日に救急外来を受診した。この際、腰椎穿刺は施行されず帰宅した。しかし4月3日に頭痛と嘔吐を主訴に再度救急外来を受診し、今回は腰椎穿刺が施行された。髄液圧はいまだに上昇が認められた。腰椎穿刺後に頭痛は消失した。その後再入院することはなく、フォローアップの外来も受診しなかった。

曝露後発病予防 (PEP)の適応を評価するため、患者の親しい友人および親族、医療関係者に問診票を

配布した。患者のボーイフレンドのみが基準を満たし、PEPを受けた。現在の患者およびボーイフレンドの状態は不明である。

編集部注

本例は、臨床所見と血清学的所見により、ヒト狂犬病不全型感染が示された初の報告である。様々な医学的精査が行われたが、他の病因は指摘できなかった。血清学的陽性所見は狂犬病ウイルス感染の証拠である。IFAおよびウエスタンブロット法の結果は、狂犬病PEP施行以前から狂犬病ウイルス抗原に対する抗体が存在していたことを示している。狂犬病ウイルスは、オーストラリア、ユーラシア、アフリカに分布するリッサウイルス属の他のウイルスや、理論的には未分類のラブドウイルスと血清学的に交差反応を示す可能性がある。しかし本例では国外への渡航歴がなく、北米のコウモリによって媒介される狂犬病ウイルス以外の唯一のラブドウイルスであるKCVへの感染所見も認めなかった。

患者が生存中に行われる狂犬病の診断は、全層皮膚生検でのウイルス抗原検出、皮膚生検または唾液でのウイルスRNAの分離、または血清もしくは髄液からの抗体検出によって一般的に行われる。本症例では抗体のみが検出された。しかしウイルスの増殖が限られていたり、唾液中のウイルス排出が間欠的であるといった理由で、生存中の検査ではウイルス抗原やRNAが検出されないこともしばしば認められる。全ての生存例で、狂犬病VNA検出などの血清学的所見のみに基づいて診断が行われており、ウイルス分離、ウイルス抗原の検出、RNAの検出は認めなかった点は強調すべきである。

本症例における狂犬病不全型感染の診断は、血清学的検査所見以外の典型的な臨床所見や検査結果によっても支持されている。第一に、コウモリ曝露の約

2カ月後に急性脳症を発症しており、これは狂犬病ウイルス曝露後の潜伏期間と一致している。第二に、中枢神経所見（例：発熱、羞明、嘔吐、めまい、知覚異常、視野狭窄、興奮状態および攻撃性を伴う異常行動）は狂犬病の臨床症状と一致している。本例では喉頭痙攣（恐水症の出現）や自律神経の不安定性などの古典的の症状は認めなかったが、他の狂犬病患者でもこれらの症状がない例が報告されている。最後に、様々な医学的精査にも関わらず、患者の神経学的症状、頭蓋内圧亢進、髄液細胞数増加の原因として他の感染症は同定出来なかった。

動物実験では、細胞性および液性免疫の反応が狂犬病ウイルス感染後の生存における重要な指標である。本例では、狂犬病VNA産生前に免疫が狂犬病ウイルスを排除したことが患者の血清学的所見から示唆される。本症例で神経学的異常所見の経過が非典型的であったこと（すなわち、徐々に症状が増悪し、改善した）は、このためであったとも考えられる。より典型的な狂犬病の症例では、狂犬病PEPを受けていない患者は急速な神経学的所見の悪化を示し、死に至る。生存例の血清および髄液中の抗体価を調べたところ、ウイルスに対する活発な免疫応答性を示した。しかし、本例の髄液IgG希釈率は32倍以上にはなっておらず、血清IgGの希釈率も8192倍に留まっていた。これは、過去の生存例で報告された値よりも大幅に低くなっている。治験が行われた別の患者では、狂犬病VNAは血清で高値、髄液で低値であり、神経学的所見の改善を認めたものの、治療直後に死亡した。

血清中のウイルス抗体検出は、過去のワクチン接種またはリッサウイルス曝露を示している可能性もあり、必ずしも狂犬病感染を示すものではない。また、ウイルスとの接触が必ずしも感染を意味するわけでもない（例えば、ウイルスが宿主細胞内で複製される前に、

宿主の先天性免疫もしくは他の理由で不活化されることがある)。同様に、感染によってウイルスの中樞神経系への侵入が必ず起こるとも限らない。曝露部位でのウイルス増殖の制限、および宿主の免疫によるウイルスの排除による中樞神経系以外での感染成立が、不全型感染を起こしている可能性がある。

狂犬病ウイルスは神経系に対する親和性が非常に高い病原体であり、曝露部位より末梢神経を通じて中樞神経系へ侵入する。潜伏期間中は、局所での著明な増殖が行われず、また宿主による免疫応答を回避もしくは減弱させている。その後ウイルスが中樞神経で増殖して末梢に拡散すると、臨床症状が出現し、特異抗体の検出が可能になる。典型的には、脳脊髄液中での特定のウイルス抗体の検出は、中樞神経感染を示している。これまでの米国内の狂犬病報告例では、IFAによって検出される大量のヌクレオカプシド抗原に対する抗体が最初に確認され、ウイルス表面の糖タンパク質に対する抗体であるVNAは検出されない場合もあり、検出される場合もRFFITでのみ

検出される。本症例では、狂犬病ワクチン接種およびHRIGの投与を受ける前は、血清中の狂犬病VNAは確認されなかったと報告されている。

これまでの狂犬病の生存例は、いずれも曝露歴、一致する臨床症状、狂犬病ウイルス抗体の検出に基づいて狂犬病と診断されている。しかしこれらの患者は全て臨床経過が非常に長く、重度の神経障害を伴っており、VNAの誘導を含めて免疫系がより強い活性化が起こっていた。本例の臨床所見は比較的軽度であったが、これはウイルスの量、感染経路、型に関するもので、ウイルス増殖が限定され、かつ明らかな免疫系の活性化に乏しくなるような要素が存在することを示唆しているかもしれない。急速に進行する感染性脳炎、特定の曝露歴、特定のリッサウイルスに対する血清学的反応（VNAの検出および急激な神経症状悪化がない場合も含む）を認めた場合、ヒト狂犬病が疑われる。臨床医はこうした症例に対応する場合、CDCの介入を目的とし、州の衛生局への報告を行うべきである。

ヒト狂犬病(米国ケンタッキー州およびインディアナ州, 2009年)

Human Rabies --- Kentucky/Indiana, 2009

(CDC, MMWR 2010:59;393-396)

2009年10月19日、ケンタッキー州の医師は疾病対策予防センター(CDC)に、狂犬病の疑いがあるインディアナ州の43歳男性患者について報告した。本調査報告は、同患者の臨床像と経過、及びその後の疫学調査についてまとめたものであり、狂犬病が確定もしくは疑われた患者の病理解剖を行う関係者への感染予防策をはじめ提供するものである。患者が死亡する10月20日以前に、原因不明の急速に進行性脳炎から狂犬病が疑われた。生前に採取された血清検体の検査で、狂犬病ウイルスに対する特異抗

体が検出された。地域の病理医は、剖検時の感染性エアロゾルによるバイオセーフティリスクや剖検施設汚染の可能性を懸念したため、ケンタッキー州公衆衛生局(KDPH)はCDCに対し、ケンタッキー州に職員の派遣を要請し、診断を確定するための剖検の実施と疫学調査の補佐を依頼した。CDCで剖検が実施された結果、脳幹と小脳から狂犬病ウイルスの抗原が検出された。狂犬病RNAウイルスが分離され、サンシヨクコウモリ(*Perimyotis subflavus*)に一般的な変異株であることが確認された。臓器移植や組織の移植によ

る狂犬病ウイルス伝播は稀に報告されているが、剖検実施者への狂犬病ウイルスの感染は報告されていない。個人防護用具をつけ、推奨された予防措置を講じ、慎重に解剖を行えば、狂犬病が確定もしくは疑われる症例の剖検を安全に実施することができる。

【症例10-02】 2009年10月5日、インディアナ州在住で、生来健康の43歳男性が、発熱と咳嗽のため従業員用の診療所を受診した。バイタルサインおよび身体所見で、水泡音を聴取する以外に有意所見は認めなかった。医師は気管支炎と診断し、抗生物質を処方後、翌日に再診するように指示した。翌日、患者の発熱と悪寒は増悪し、胸痛や左腕のしびれ以外に、左手の握力低下も認められた。心電図で虚血の所見は認められなかった。同日、地域の救急外来(ED)の診察でも確定診断はつかず、筋骨格系由来の痛みと推定された。同症状の対し、精神安定剤と筋緊張改善薬が処方となり、患者は帰宅した。

10月7日、患者は同じEDを再診したところ、筋緊張改善薬の副作用と考えられるアカシジアと不随意運動が認められた。EDの医師は入院を勧めたが、患者は帰宅した。翌日、かかりつけ医を受診した際には、著明な筋線維束攣縮、発熱、頻脈、低血圧が認められた。これらの徴候から、医師は敗血症の可能性を考え、患者を入院させた。

入院後、患者の精神状態は急速に悪化し、気道確保のため気管内挿管を実施した。10月9日、患者はケンタッキー州に隣接する州の専門病院に搬送された。腰椎穿刺を実施し、脳脊髄液(CSF)では糖72mg/dL(基準範囲:40-70mg/dL)、蛋白質140mg/dL(基準範囲に:15-45mg/dL)、赤血球3/mm³(基準範囲:0-2/mm³)、白血球38/mm³(基準範囲:0-5/mm³)、(リンパ球99%,単核球1%)であった。10月9日-19日までの間、原因は特定されず、入院中に徐脈、低血

圧、横紋筋融解、および透析を要する腎不全を合併した。頭部MRIおよび脳血流シンチの結果は正常であった。CSFの細菌と真菌培養、ウエストナイルウイルス、単純ヘルペスウイルス、インフルエンザ、およびHIVの検査は陰性であった。

10月19日、狂犬病の検査が依頼され、患者の血清、唾液、項部皮膚生検の検体をCDCに提出した。しかし、検査結果が出る前の10月20日、身体所見、脳波、無呼吸テストの全てから脳死が示された。人工呼吸は中止され、10月20日に患者は死亡した。

剖検所見

10月22日、CDCでの検査の結果、間接蛍光抗体法(IFA)により、血清中に狂犬病特異的IgG(1:2,048)およびIgM(1:512)抗体が認められた。その後の検査で、迅速蛍光フォーカス抑制試験(RFFIT)により、血清中に狂犬病ウイルス中和抗体(0.44 IU/mL)が検出された。ホルマリン固定された項部の皮膚生検検体では、免疫組織学(IHC)検査でウイルス抗原は検出されなかった。10月27日には、10月11日に採取保存されていたCSF検体がCDCに提出されたが、IFAとRFFIT試験ではいずれも狂犬病抗体は陰性であった。患者の家族は剖検を依頼したが、専門病院の病理医は、剖検時の感染性エアロゾルによるバイオセーフティリスクと剖検施設の汚染の可能性を憂慮した。同様な懸念のため、ケンタッキー州、インディアナ州、テネシー州の幾つかの専門病院や教育機関でも、剖検を行う担当者と施設が見つからなかった。KDPHからの支援要請に対し、CDCは職員をケンタッキー州に派遣し、頭部のみの剖検を実施し、診断のために組織標本を採取した。

剖検では、脳重量は1,610g(基準範囲:1,300-1,400g)で、著明な鬱血と髄膜の出血(図1)が認められた。病理組織検査では、脳脊髄炎の所見と大量の神

経性細胞質封入体(ネグリ小体)が認められた。狂犬病ウイルス抗原は、直接蛍光抗体法(DFA)により、ホルマリン固定されていない中枢神経(CNS)組織の複数の検体から検出されたほか、IHCによりホルマリン固定されたCNS組織でも検出された。死亡前に採取された患者の唾液や剖検時に採取されたCNS組織から、PCRによりウイルスのRNAが検出され、サンシヨクコウモリ(*Perimyotis subflavus*)に一般的な変異株と確認された。

公衆衛生学的調査

血清中の狂犬病ウイルス特異抗体が検出された前日の10月21日、専門病院とCDCは、本症例についてKDPHとインディアナ州衛生局(ISDH)に報告した。10月23日よりISDHと地域の衛生局は(後からCDCも加わり)患者の曝露状況について明らかにし、狂犬病曝露後予防(PEP)が推奨される接触者を決めるために、患者の家族、友人、同僚、および医療関係者などの濃厚接触者を対象に調査を開始した。調査の結果、狂犬病ウイルス曝露の感染源は特定できなかった。しかし、インディアナ州南部の農業共同体で暮らし、整備士として働いていた患者は、友人に7月下旬、住居に横付けしたトラクターから防水帆布を剥がした際にコウモリを見つけたと話していたことが明らかとなった。患者は、このコウモリやそれ以外の咬傷や非咬傷曝露については話してはいないとのことであった。

調査により、発症2週間前と発症して2週間の期間中に、159名が患者と接触したことが確認された。これら159名全員に対し、狂犬病ウイルス曝露に関するリスクについて聞き取り調査を行った。調査員は狂犬病に関する基本情報、ウイルスの伝播経路、曝露の定義について詳述した印刷物を配布した。159名のうち147名は、患者が4カ所の医療機関を受診した時に診

療を行った、もしくは病院間の搬送を行った医療関係者であった。家族2名、同僚2名、医療関係者14名が患者の唾液に曝露した可能性があると判断された。この18名全員が狂犬病PEPを推奨され、全員が予防接種諮問委員会(ACIP)の勧告に従い、一連のワクチン接種を受けた。現時点で、この159名に狂犬病の発症はみられていない。

編集部注

本報告は、2006年以降インディアナ州では初となる狂犬病死亡例であり、1959年以降ではわずか2例目の死亡例である。2000年以降、米国では本例も含めて合計31例のヒト狂犬病例が報告されている。うち14例(45%)は死後診断であることから、原因不明で急速に進行性する脳炎患者では狂犬病を考慮する必要性が改めて強調される。米国におけるヒト狂犬病は、疾患に対する認識の欠如や、診断検査で確認ができなかったことで、過小に報告されている可能性がある。狂犬病が疑われた場合、生前診断を行うには、血清、唾液、CSF、および項部皮膚生検検体が必要である。

狂犬病の死後診断は、脳組織(脳幹、小脳、海馬など)の検査で行われる。剖検は狂犬病を診断し、疾患の理解を深めるために重要な役割を果たす。剖検は、狂犬病が疑われたが確定診断に至らなかった患者、または、臨床症状から狂犬病が疑われなかった患者を死後診断することにより、1)公衆衛生調査を支援し、2)特異的な曝露に関連した狂犬病についての一般市民の認識を高める一助となり、3)曝露時には病院を受診する重要性を強調し、4)ヒト狂犬病情報の蓄積に寄与する。狂犬病が確定診断されている患者においても、剖検により病理学的情報を得ることができ、今後新たな治療法の開発に寄与する可能性がある。

狂犬病が確定または疑われる死体に接触すると不安を感じるかもしれないが、ヒトや動物の病理解剖を実施した関係者で狂犬病を発病した例は一度も報告されていない。生きている狂犬病患者から、ヒトへ感染した報告例もごく稀であり、臓器または組織移植の場合に限られる。実験室以外の場所で、狂犬病ウイルスのエアロゾル伝播は報告されていない。CDCと世界保健機構(WHO)は共に、ヒト狂犬病患者から医療関係者への感染リスクは、他のウイルスや細菌感染症の患者からの感染リスクと変わりがないと述べている。また、曝露したヒトに対しては狂犬病PEPを実施することができる。しかしながら、狂犬病発病後はほぼ全例が死に至ることから、CDCとWHOは共に、狂犬病患者の治療や死亡患者の処置を行う医療関係者全員に推奨される予防策を遵守するよう勧告している。

わずかながら残る剖検時における狂犬病ウイルス伝播リスクでさえ、処置をする際には細心の注意を払い、かつ、N95もしくはそれ以上の高性能マスク、全

面フェイスシールド、ゴーグル、手袋、防護服による全身保護、鋭利器具や骨片による創傷・刺傷を予防するための厚手の手袋や鎖帷子手袋など、適切な個人防護用具の使用で軽減することができる。エアロゾルが発生しないよう、電動ノコギリではなく手引きノコギリを使用し、頭蓋冠を外すときにはノコギリ歯に付着した脳組織に触れないようにする。露出している全ての部位や機器の汚染を除去するため、解剖中や解剖後に次亜塩素酸ナトリウム10%溶液による消毒を十分行うことが推奨される。剖検時の協力者は、標本の処理や採取に直接関わる人のみに限定する。こうした剖検実施者への狂犬病ワクチン予防投与は不要である。剖検実施者にPEPが推奨されるのは、処置中に患者の唾液やその他の感染性を有する組織(神経組織など)で傷や粘膜が汚染された場合に限られる。本報告例から、狂犬病が確定、もしくは疑われたヒト症例で剖検を安全に実施するため、病理医や他の病院職員に対し適切な狂犬病感染予防策についての教育を行う必要性が強調される。

ヒト狂犬病(米国バージニア州, 2009年)

Human Rabies - Virginia, 2009

(MMWR 2010:59:1236-1238)

2009年10月28日、疾病対策予防センター(CDC)はバージニア州衛生局(VDH)に、狂犬病が疑われるバージニア州在住の42歳男性について報告した。この報告に先立って、バージニア州の感染症専門医はCDCに対して、確定診断の検査を依頼し、ウィスコンシン医科大学の職員と協議の上、ミルウォーキープロトコルに基づく治療を開始したと報告した。本報告では、患者の曝露歴、臨床経過、治療について概説し、曝露後発病予防(PEP)を要する接触者を特定するまでの経緯について報告する。患者の家族による

と、患者は症状発現の約3カ月前にインドでイヌに接触したと話していた。10月29日、項部皮膚生検の直接蛍光抗体法で狂犬病ウイルスが確認され、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)により、ウイルスがインドのイヌに関連する変異株と判定された。患者は11月20日に死亡した。公衆衛生当局は、患者と接触歴がある174名に狂犬病曝露調査を実施し、32名(18%)が狂犬病PEPを開始した。本例は、2000年以降に米国で報告された7例目の輸入狂犬病例である。本例では狂犬病、特に狂犬病常在国への渡航での曝露リ

スクについて一般市民に注意喚起することの重要性、および曝露の可能性がある場合は直ちにPEPを開始する必要性があることを示すものである。

【症例10-03】 2009年10月23日、バージニア州在住の42歳男性医師は、悪寒および「ホットフラッシュ」を自覚した。翌朝、両下肢の違和感が出現し、同日夜には突発性の射精(最大で1時間に1回)、尿失禁、および左下肢まで放散する背部痛を認めた。2日後の10月26日、患者は検査のためEDを受診した。患者は意識清明で、発熱は認められなかった。腰椎MRI検査では、L4/L5椎体の変形が認められ、鎮痛剤処方後にかかりつけ医でフォローアップを受けるよう指示されて帰宅した。同日夜、飲水時やシャワーを浴びている最中に、吐き気を催した。10月27日、患者はかかりつけ医に連絡し、狂犬病の可能性についての心配を口にした。狂犬病を含む神経疾患の評価のため、同じEDを再診した。

10月27日、患者はEDを再診し、以前の症状に加えて不安や異常行動が出現し、両側上肢の不随意運動が認められた。患者は症状発現の約3カ月前にインド旅行を行ったことを報告したが、インド滞在中や米国内での明らかな動物曝露歴については覚えがなかった。身体所見では頻脈(134回/分)と血圧の上昇(153/93 mmHg)が認められたが、発熱は認められなかった。上肢や頸部に不随意運動が認められ、突発的に大声を出すことがあった。感覚や筋力は正常であった。患者は水を渡された時に嫌悪感を示した。頭部コンピュータ断層撮影(CT)では、左上顎洞副鼻腔炎の所見のみが認められた。患者は、狂犬病や他の原因不明の神経疾患が疑われ、病院(病院A)に転送された。髄膜脳炎として、抗菌薬や抗ウイルス薬によるエンピリックセラピーが開始された。

入院後24時間以内に、患者は大声で叫び、大量の

唾液分泌を伴う吐き気が現れ、指示動作に従うことができなくなった。頻脈と高血圧は増悪した。集中治療室に移動した直後、痙攣や心拍停止に陥り、人工呼吸管理を要した。この時点で微熱(37.4℃)を認めた。採血では軽度の白血球増加($15.42 \times 10^9/L$, 基準値: $5 \sim 10 \times 10^9/L$)と血糖上昇(120mg/dL, 基準値: 70~105mg/dL)を認め、クレアチンキナーゼは $>16,000 U/mL$ (基準値: 12~70 U/mL)であった。尿検査では、巨大な赤血球円柱や硝子円柱を認めた。薬物および重金属スクリーニング検査では異常は認められなかった。

入院2日目の10月28日、脳脊髄液(CSF)の糖は101mg/dL(基準値: 50~80mg/dL)と上昇、蛋白31mg/dL(基準値: 15~45mg/dL)、白血球 $6/mm^3$ (基準値: $0 \sim 3/mm^3$)と正常であった。担当医はミルウォーキープロトコルに従いケタミンを開始したが、狂犬病免疫グロブリン、狂犬病ワクチンや抗ウイルス薬は投与しなかった。狂犬病検査のため、血清、CSF、項部皮膚生検、唾液を採取し、CDCに提出した。翌10月29日、CDCは皮膚生検の直接蛍光抗体法により狂犬病ウイルス抗原を検出した。RT-PCRにより増幅された狂犬病ウイルスのRNAは、インドのイヌに一般的な変異株と判定された。

ウイルスクリアランスのモニタリングのため、血清、CSF、唾液の検査を定期的実施した。頭蓋内圧の監視と管理のため、脳室ドレナージチューブが留置された。体位変換や気管内吸引の際に心停止が認められた。心停止の頻度が増加したため、入院8日目に経静脈ペースメーカーを挿入した。入院12日目に、抗利尿ホルモンの分泌異常が出現した後に、重度の中枢性尿崩症を発症したため、デスマプレシンやバソプレシンの持続投与が行われた。入院15日目、患者の唾液中に遅発型および境界型の抗体反応が確認されたが、CSFにウイルス除去や治療に必要な

中和抗体の出現を認めることはなかった。脳幹反射の消失、自律神経機能障害など神経系の不全状態を示す臨床証拠から、鎮静薬は1週間で漸減された。患者は11月20日に死亡した(入院25日目)。

公衆衛生学的調査

VDHおよびフェアファクス郡衛生局(FCHD)は、10月28日(入院2日目)に狂犬病疑いの症例について報告を受けた。FCHDはA病院の疫学・衛生部職員と連携して、曝露の可能性のある病院職員の接触者リストを作成した。さらにFCHDは患者の曝露歴を明らかにし、患者が感染したと考えられる10月8日以降の接触者に関する情報を収集するため、患者の家族や友人に対し聞き取り調査を実施した。患者の父によると、患者はインド旅行時にイヌと遭遇したが、目撃者はいなかったとのことであった。それ以外の狂犬病曝露の可能性について家族は情報がなく、患者の病院受診歴や、狂犬病PEPを受けているかなどについても不明であった。

患者は精神科医として、主に病院(病院B)で働いており、精神科のレジデントの指導にあたっていたが、患者に直接接触することはなかった。患者は週1回、2つの医療施設(施設A、B)でも働いていた。病院BはワシントンDCに、2つの施設はメリーランド州にある。10月29日、VDHはメリーランド州保健精神衛生局(MDHMH)とコロンビア特別区衛生局(DCDOH)に連絡し、予防接種諮問委員会(ACIP)基準に従い、PEP対象者となりうる同僚や患者を同定しやすくなるように連携を進めた。医療現場での接触者を評価するための調査表や、家庭内や同僚の接触者を評価するためのアンケート用紙が作成された。調査対象となった174名のうち、32名(18%)が曝露対象者としてPEPが開始された。公衆衛生当局に、PEPの有害反応や新規狂犬病発症例の報告はされていない。

FCHDは、病院Aで患者の治療にあたった医療関係者70名全員に聞き取り調査を行ったところ、17名が狂犬病の曝露基準を満たした(患者の唾液曝露による)。それ以外には、基準を満たしていなかったものの、7名が狂犬病PEPを受け、うち2名はFCHDによる調査開始前に既にPEPを開始していた。病院Bでは、DCDOHによる調査を受けた34名の同僚のうち、患者の親しい友人1名のみが曝露基準を満たし、狂犬病PEPを受けた。施設AとBでは、MDHMHが同僚37名、患者26名の調査を行った。いずれの施設でも曝露基準を満たしたものはおらず、狂犬病PEPは実施されなかった。患者の家族6名全員と友人1名が、患者の唾液に曝露した可能性がある判断され、狂犬病PEPを受けた。

編集部注

本例から、ヒト狂犬病予防において、次の2点が重要であることが強調された: 1) 海外渡航時に狂犬病のリスクに対する認識が重要であること、2) 動物曝露後には直ちに病院を受診することが必要性であること。2000年以降、米国で報告された31例のヒト狂犬病例のうち、7例は国外での感染によるものである。内訳は、フィリピンでの感染が2例(カリフォルニア州、2001年と2006年)、ガーナ(ニューヨーク州、2000年)、エルサルバドル(カリフォルニア州、2004年)、ハイチ(フロリダ州、2004年)、メキシコ(カリフォルニア州、2008年)、インド(本例、2009年)での感染がそれぞれ1例であった。狂犬病発病後、本患者にはミルウォーキープロトコルに沿った実験的治療が試みられたが、失敗に終わった。現在でも、曝露後直ちに狂犬病PEPを受けることが、狂犬病曝露後の死亡を防ぐ確立された唯一方法である。

医療現場で、ヒトからヒトへの狂犬病の伝播は理論的に可能であるが、実際にそのような伝播の報告は

ない。狂犬病患者の治療にあたる医療関係者の曝露リスクとして、粘膜や開放創に感染性の体液や組織（例：唾液、涙、神経組織）の接触があげられる。標準予防策を遵守することで、医療関係者の曝露リスクを最小限に抑えることができる。しかし、口腔内分泌物の吸引時など、唾液の飛沫やエアロゾルを発生させる可能性のあるリスクの高い処置を実施する際にはフェイスシールドを装着するなど、追加の予防措置が必要となる場合もある。米国では最近、ヒト狂犬病患者の接触対象者となった医療関係者のうち、PEPを受けた割合は2.5%から30.0%であった。本報告では、患者と接触した可能性があった34%の医療関係者がPEPを受けた。しかし、7名はリスク評価によりPEP推奨対象

外とされたにもかかわらず、PEPを受けた。適切なリスク評価を行い、不必要なPEPを減らすためには、公衆衛生当局への迅速な報告と狂犬病患者と接触する職員の教育が不可欠である。

渡航者にとって、イヌは咬傷を受けるリスクが最も高い動物であり、接触を避ける必要がある。狂犬病常在国への渡航者に対しては、狂犬病感染リスクについて注意を促すと共に、動物咬傷の予防の教育、曝露時の適切な対処（創の洗浄、PEPの必要性の判断のために病院を受診すること）について啓発する必要がある。それぞれの国や地域の狂犬病に関する相対的危険度や渡航者への勧告については、CDC「2010年版海外渡航者の健康管理情報」に記載されている。

ヒト狂犬病(米国ミシガン州, 2009年)

Human rabies -- Michigan, 2009
(CDC, MMWR 2011;60;437-440)

2009年11月9日、ミシガン州の病院からCDCに狂犬病の疑いのある55歳男性について報告があった。患者は9ヵ月前、腕の上のコウモリに気がついて目が覚めたことがあったが、医療機関を受診しなかった。10月30日、地域病院の救急外来(ED)を受診したが、入院12日後に死亡した。11月14日、CDCはギンイロコウモリ(*Lasionycteris noctivagans*)を主な感染主体とする狂犬病ウイルス変異株への感染を確認した。本報告は、同患者の臨床経過と公衆衛生調査の結果をまとめたものである。本報告は、一般市民、特に野生動物に曝露する可能性がある市民に対し、狂犬病への意識を高めることが重要であることを示すものである。コウモリと接触し、咬傷あるいは引っ掻き傷を負った可能性を確実に除外出来ない場合、直ちに診察を受けなければならない。

【症例11-01】 10月30日、男性患者は10日前より徐々に悪化するに左手から腕にかけての疼痛やしびれ、また首下側から上背部の疼痛のため、地域病院のE

Dを受診した。患者は受診する6日前に症状の治療のため、カイロプラクティックを数回受診していた。背部痛は改善したが、麻痺および刺痛は悪化し、左手および腕の脱力がみられていた。神経学的所見では、下肢の筋力や感覚は正常であった。右腕の筋力は正常であったが、左手は握り拳を作ることができず、左腕も数インチしか挙上できなかった。ED受診時、発熱はなく、血圧も正常であった。血算および生化学検査では、白血球数の上昇(15,300/ μ L, 基準値3,600-10,000/L)、および血糖の上昇(155mg/dL, 基準値70-99 mg/dL)以外は正常であった。脳CT検査(造影なし)では、右海綿静脈洞が左側より増大しており、右大脳基底核および室傍核のわずかな濃度低下が認められた。

EDでの検査中、努力様呼吸となり、排痰が困難となった。人工呼吸器を装着し、近隣の専門医療機関に搬送された。麻酔科医は挿管時に咽頭の筋緊張欠如のため、処置が容易であることに気づいた。

転院時、脳血管障害あるいは急性特発性脱髄性多

発根神経障害(AIDPまたはギラン・バレー症候群)による呼吸不全が最も疑われた。MRI検査では特記所見は認められなかった。筋電図検査では、伝導速度の軽度低下およびF波の消失を多数認めた。その後AIDPが疑われ、静脈内免疫グロブリン療法を開始した。身体検査を実施するため、鎮静薬は減量された。

入院後2日間で、左半身の脱力が認められ、症状は次第に進行した。患者は言語指示に対して反応することができ、検査を行った神経内科医によると、無作為眼運動は正常であった。11月1日、人工呼吸器から離脱のため、鎮静薬を減量したところ、精神状態は改善しているように見えた。しかし、その後数日間で上肢の脱力は右半身へと拡大し、反射の消失や足底刺激応答の消失を伴う下肢の脱力が認められた。新たな症状として、左右の遠方水平注視時に眼振が認められた。11月3日には四肢麻痺となったが、指示に応じて眼を左右に動かすことは可能であった。脳脊髄液(CSF)では、蛋白109mg/dL(基準:10-55mg/dL)、糖92mg/dL(基準:45-75mg/dL)、白血球数243/ μ L(基準値 $<5/\mu$ L、分画;リンパ球80%、単核球18%、分葉核好中球2%)であった。グラム染色および培養は陰性であった。

11月4日、左足の攣縮、眼振の悪化、軽度の非対称瞳孔など、神経所見が急激に変化した。CSFの結果から、暫定診断は髄膜脳炎に変更され、感染症科がコンサルトされた。CSFで*Borrelia burgdoferi*、西ナイル、セントルイス脳炎、カリフォルニア脳炎、東部馬脳炎、西部馬脳炎、麻疹、ムンプス、単純疱疹ウイルス、エンテロウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、リンパ球脈絡髄膜炎ウイルス、アデノウイルス、インフルエンザについて検査が行われたが、いずれも陰性であった。アシクロビルによる抗ウイルス治療が開始されたが、脳波は前回検査時より著しく悪化しており、重度の脳症を示していた。

11月4日、感染症科医師は患者の妻に動物曝露歴を確認した。夫婦は農村地域に居住していた。過去に患者は毛皮を採るため野生動物を捕獲し、親をなくした動物を育てたことがあったが、昨年はいずれも行っていなかった。患者の最近の動物咬創歴に関し

ては、妻は知らなかった。

11月8日、別の親族が発症約9ヵ月前の出来事を話した。患者はその親族に、ある夜、コウモリが腕を這っているのに気付いたと話していた。親族は、患者がコウモリに咬まれたかどうかは知らなかった。コウモリはすでに殺処分されており、患者は病院を受診していなかった。

患者は完全弛緩麻痺、昏睡状態に陥り、脳波は平坦化した状態が続いた。11月11日、患者の家族は生命維持装置の停止に同意し、患者はその後死亡した。

公衆衛生調査

11月9日、感染症科医師はコウモリ曝露歴を入手後、狂犬病診断を検討するためCDCに連絡した。病院からミシガン州公衆衛生局研究所に対しても、検体採取に関して連絡があった。11月10日、血清、CSF、唾液、および項部皮膚の生検検体が採取され、CDCに送付された。

11月12日、CDCは皮膚生検検体での狂犬病ウイルス抗原の直接蛍光抗体検査、唾液および皮膚生検検体のRT-PCRでの増幅は認められなかったと報告した。しかし、血清およびCSFの間接蛍光抗体法および迅速蛍光フォーカス抑制法で、狂犬病ウイルス抗体が検出された。検査結果は、患者の治療にあたった両医療施設および管轄する衛生局に報告された。患者の家族は説明を受け、脳の剖検に同意した。11月13日、脳の検体が採取され、翌日までにCDCに送付された。11月14日、CDCは直接蛍光抗体法により脳に狂犬病ウイルス抗原が検出されたと報告した。核タンパク質の遺伝子配列は、米国の*L.noctivagans*で認められる狂犬病ウイルス変異株と一致していた。

地域の衛生局は、患者の家族や友人14名に対し、発症2週間前および入院中に患者の唾液に曝露していないか聞き取り調査を行った。親族11名が、コップなどを通じた唾液曝露の可能性があったことから、地域衛生局のアドバイスに従い、狂犬病曝露後発病予防(PEP)を受けた。それ以外にもう1名、推奨はされなかったものの、PEPを受けた。2つの医療施設180名の医療従事者のうち、唾液接触で狂犬病ウイルス曝

露の可能性があると考えられた6名がPEPを受けた。

編集部注

本例から、コウモリに接触した場合、本人も気づかないような咬傷を受けている可能性があるため、速やかに医療機関を受診することの重要性が示された。睡眠中、または重度の酩酊などにより判断力が低下した状態でコウモリに接近した場合なども同様である。曝露歴で報告されたコウモリ個体の狂犬病検査は行われていないが、同患者の疾患に関連したウイルスの配列解析から、コウモリが感染源であった可能性が高い。接触後に病院を受診していないという報告から、実際の感染源であるか否かに関わらず、患者は狂犬病に対する認識が欠如しており、リスクに対する認知度の低さが発病に関与したことが示唆される。

狂犬病は、傷のある皮膚あるいは粘膜が、感染した哺乳動物の唾液により汚染されて伝播する中枢神経系のウイルス性疾患である。通常、1-3ヵ月の潜伏期間の後、急速に進行する脳脊髄炎を発現し、20日以内に死亡する。狂犬病はウイルス曝露後、迅速に創傷を洗浄し、狂犬病免疫グロブリン投与、および狂犬病ワクチン接種を行うことで発症を防ぐことができる。臨床症状の大部分は狂躁型であり、恐水症、筋痙攣、および精神状態異常が認められる。本例は、麻痺型狂犬病の典型的症状を呈している。麻痺型は疾患経過の比較的早期に弛緩麻痺が認められるが、狂犬病の症状としては相対的に少ない。

1980年から2009年の間、米国内で感染したヒト狂犬病の43報告例のうち、39例(91%)は、コウモリ曝露に

関連している。これら39例の年齢の中央値は32歳(範囲:4-82歳)で、28例(72%)が男性であった。症例を性別で比較すると、年齢の中央値は明らかに異なっている。女性患者11例の年齢の中央値は14歳(範囲:4-42歳)で、40歳以上の患者は2例のみであった。対照的に、男性患者28例の年齢中央値は46歳(範囲:10-82歳)で、40歳以上の患者は16例であった。男女の患者の年齢分布の相違は統計的に有意であり($p=0.001$, ウィルコクソン順位和テスト), 年齢の高い男性患者が大部分であることが原因と考えられるが、40歳未満の患者の発現率は、性別による有意差が認められない(男性11例, 女性8例)。このような違いが認められた理由の1つとして、成人男性がより多くの時間を野外活動に費やしており、コウモリやその他の野生生物に遭遇することが多いことがあげられる。また、女性よりも男性は衛生関連のリスクに対する認知度や意識が低いとする研究報告もある。イヌがヒト狂犬病に最も関連している国においては、患者は15歳未満に偏在している。

教育は狂犬病の重要な予防戦略であり、野生動物との接触の可能性が高い人々に対しては特に実施しなければならない。具体的には、動物咬傷の可能性がある場合どのような行動をとるのが適切かについて指導を徹底すること、動物を安全に捕獲し狂犬病診断のため提出する方法を当局に仰ぐよう指導することなどがあげられる。コウモリとの接触があり、そのコウモリの狂犬病陰性診断が得られていない場合、確信をもって咬傷あるいは引っ掻き傷を除外できないのであれば、病院を受診するよう勧めるべきである。狂犬病の症状発現後は、ほぼ例外なく死亡する。

メキシコでの吸血コウモリ曝露によるヒト狂犬病(米国ルイジアナ州, 2010年)

Human rabies from exposure to vampire bat in Mexico -- Louisiana, 2010

(CDC, MMWR 2010;60;1050-1052)

2010年8月、米国疾病対策予防センター(CDC)は脳炎のためルイジアナ州で入院した19歳の出稼ぎ農園労働者の狂犬病症例を確認した。男性はメキシコのミチョアカン州から米国に到着後まもなく、7月末に

急性の神経症状を発現した。支持療法にもかかわらず、患者の状態は悪化し、8月21日に死亡した。生前診断検査で狂犬病と確認され、剖検時に採取された標本で、吸血コウモリ狂犬病ウイルス変異株が陽性

であった。母親によると、患者は7月にメキシコでコウモリに咬まれたが、病院を受診しなかった。ルイジアナで患者と接触した27名と、患者の治療に関わった医療従事者68名に曝露後発病予防(PEP)を実施した。コウモリは現在、米国内のヒト狂犬病の主な原因であるが、本例は米国で吸血コウモリ狂犬病ウイルス変異株による初の死亡例である。急速に進行する脳炎患者を診療した際には、鑑別診断として狂犬病を考慮し、早期に感染防止策を実施する必要がある。

【症例11-02】

2010年7月29日、ミチョアカン州(メキシコ)出身で生来健康の19歳男性が、ルイジアナのサトウキビ農園に到着した。農園で1日働いた後、過重労働が原因と考えられた全身倦怠感、左肩痛、左手麻痺のため、7月30日に手当を要した。症状が持続したため、診療所で診察を受け、更なる精査加療目的のため、8月3日にニューオリンズの病院に紹介転院となった。

同病院での身体所見で、左肩の知覚過敏、左手の脱力、全身の腱反射消失、左上眼瞼下垂を認めた。腰椎穿刺を実施し、脳脊髄液(CSF)の所見で、白血球数は軽度上昇($8/\text{mm}^3$, 基準値 $0-5/\text{mm}^3$, リンパ球67%, 好中球12%), 糖は正常、染色で細菌は検出されなかった。ミラー・フィッシャー型の急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(別名ギラン・バレー症候群)のほか、ウイルス性脳炎や早期の髄膜炎が疑われ、集中治療室に入院した。

翌日、 38.4°C の発熱と呼吸窮迫の兆候を呈したため、挿管を実施した。頭部CTおよびMRI検査では副鼻腔炎の所見のみを認めた。その後数日間外部刺激に対する応答が徐々に低下し、瞳孔は散大固定、徐脈と低体温症が出現した。再度腰椎穿刺を実施したところ、白血球数($87/\text{mm}^3$, リンパ球97%)と蛋白($233\text{mg}/\text{dL}$, 基準値: $15-45\text{mg}/\text{dL}$)の上昇を認めた。脳波は脳炎の所見に合致した。血液およびCSFの細菌、ウイルスおよび真菌培養は陰性であった。また、ヒト免疫不全ウイルス、梅毒、単純ヘルペスウイルス、アルボウイルス、ライム病、および自己免疫性神経疾患の検査はいずれも陰性であった。

この時点で動物曝露歴はないと報告されていたが、

病歴および入手可能なデータより狂犬病が疑われた。ルイジアナ州公衆衛生局は狂犬病症例の可能性との報告を受け、8月13日(入院11日目)に感染防止策を開始した。8月20日、患者のCSFおよび血清より狂犬病ウイルス特異的IgG/IgMが検出され、狂犬病と確定診断された。患者の予後について家族と話し合い、その後の脳波で重度の脳皮質損傷が認められた。8月21日、家族の希望により抜管され、患者はその後死亡した。8月22日の剖検時に採取された脳組織で、狂犬病ウイルス抗原が検出された。抗原タイピングにより吸血コウモリの狂犬病ウイルス変異株と判定され、その後核酸増幅および配列決定においても確認された。

公衆衛生学的調査

ルイジアナおよびメキシコの公衆衛生当局は、狂犬病ウイルスに曝露した可能性を特定するため、患者の親族、友人、および同僚に対し聞き取り調査を行った。母親によると、患者は就寝中に左足の踵を吸血コウモリに咬まれていた。咬傷は米国への出発10日前の7月15日に、故郷のミチョアカン州(メキシコ)で起こっていた。患者は咬傷に関して病院を受診しておらず、狂犬病ワクチンの接種歴もなかった。それ以外にコウモリ、イヌ、または他の哺乳類への曝露歴は確認されなかった。

メキシコの衛生当局は、故郷のミチョアカン州における患者の動物接触歴を5回確認したが、PEPを要する曝露はないと判断した。しかし、この地域の動物は頻繁に吸血コウモリによる咬傷が観察されており、当局はイヌやネコのワクチン接種キャンペーンを実施した。さらに、地域の吸血コウモリの頭数を減少させる試みとして、120頭の吸血コウモリを捕獲し、コウモリの背部にワルファリン入りのゼリーの投与が行われた。解放されたコウモリと群れのコウモリはグルーミングを通して、抗凝固剤を吸収する。捕獲した1頭のコウモリで狂犬病検査が実施されたが、結果は陰性であった。

ルイジアナ州公衆衛生局は、病院の感染制御担当者の支援を受け、診療所と病院の医療従事者、そして、入院前に接触した医療関係者の聞き取り調査を

行い、曝露リスクを判定し、PEPの推奨範囲を決定した。さらに、患者とともにメキシコから出稼ぎ労働に来た者、生活や作業などの行動を共にした者を対象にした聞き取り調査を行い、曝露があった接触者にはPEPを提供した。接触者204名のうち、95名(46.5%)がPEPを受けた。このうち27名は、患者とコップなどを共有したと報告した同僚で、68名は何らかの曝露があった医療従事者であった。現在までに、接触者でヒト狂犬病の発症は報告されていない。

編集部注

本例は、米国で吸血コウモリの狂犬病ウイルス変異株に関連した初のヒト狂犬病報告であり、コウモリが公衆衛生上ますます重要な動物になりつつあることが示された。コウモリ狂犬病ウイルス変異株は、約20年間、米国国内で感染するヒト狂犬病症例の大部分を占めている。同様に、過去10年間におけるラテンアメリカでのヒト狂犬病の最大の原因は吸血コウモリとなっている。この点から、ヒト狂犬病の予防を国際的な観点から把握することの重要性と、狂犬病の動物疫学が変化していることが強調される。2000年以降、米国で報告された32例のヒト狂犬病症例のうち、8例(25%)が国外での曝露により感染している。そのうち、2例はメキシコで感染しており、イヌ狂犬病ウイルス変異株に関連しない輸入症例はこの2例のみであった。これは、メキシコにおけるイヌ狂犬病予防対策の改善を反映しているものと考えられる。国を超えて公衆衛生局の職員が協力することが、感染症例の調査および予防・蔓延防止策の向上において依然重要な役割を担っている。

本例では潜伏期間が15日であり、これまで米国内で報告されたヒト狂犬病症例の潜伏期間の中央値である85日より短い。一連の症例では、平均潜伏期間が22日と報告されているように、吸血コウモリに関連した狂犬病の潜伏期間は他の狂犬病ウイルス変異株より短い可能性がある。あるいは、患者がそれ以前に無意識に曝露を経験している、もしくは曝露を報告していない可能性が考えられる。また、症状はウイルス進入箇所が発生することが多いため、上肢の症状は未確認の曝露によって感染したと考えることもできる。

医療従事者は、狂犬病常在国への渡航や常在国からの移住歴を危険因子として認識し、急速に進行する脳炎の症例では、鑑別診断に狂犬病を考慮する必要がある。イヌ狂犬病常在地域への海外渡航者に対しては、狂犬病ウイルス曝露の危険性を説明し、動物に触れたり、餌をやらないなど動物咬創の予防法を指導するほか、狂犬病の疑いのある動物への曝露があった場合には医療機関を受診するように説明しなくてはならない。適切な医療を受けることが出来ない可能性のある地域に渡航する場合には、曝露前ワクチン接種も推奨される。ヒト狂犬病が疑われる、あるいは確認された場合、適切な感染防止策によりウイルス伝播のリスクを減じることができる。このような症例において、特に挿管や吸引などを行う際には、医療従事者はガウン、ゴーグル、マスク、手袋を着用すべきである。狂犬病が確認された場合、「予防接種の実施に関する諮問委員会(ACIP)」による詳細な曝露定義を厳密に適用した標準化リスク評価を接触者に行い、教育活動と組み合わせることで、曝露に該当しない接触者に不必要なPEPを最小限に抑えることができると考えられる。この時、公衆衛生局が積極的に参加し、病院の感染予防担当者が綿密に監視することが推奨される。

吸血コウモリは、現在ラテンアメリカでのみ確認されているが、地球温暖化により吸血コウモリの生息域が拡大している可能性が研究によって示唆されている。吸血コウモリの生息範囲が米国に拡大すれば、ヒトと動物(家畜および野生動物を含む)双方へのコウモリ曝露が増加し、米国南部の狂犬病ウイルス動態および生態学は大きく変化していくと考えられる。累積データから、狂犬病および他のリッサウイルスでも、コウモリが複数の新興感染症の宿主および潜在的な媒介動物である可能性が示唆されている。この発見によって、これらの人獣共通感染症の重症度および死亡率が高いことから、特にコウモリとの直接もしくは間接的な接触によるヒト集団の健康リスクについて考える必要がある。ヒトの健康に対するコウモリのリスクの性質および重大さを明らかにするため、更なる研究が必要である。

既知の狂犬病リスクを減じるため、コウモリから狂犬

病が伝播するリスクがあること、コウモリおよび野生動物全般との接触を避けることを広く一般に教育する必要がある。ヒトおよび動物の狂犬病予防のため、吸血コウモリの撲滅は一般的に実施されてはいるが、その是非については意見が分かれるところである。ヒトで

コウモリ曝露の可能性が少しでもある場合は、PEPの適用を決定するため徹底的に調査するほか、曝露したコウモリを安全に捕獲し、狂犬病診断のために提出する必要がある。

草食動物との接触時に狂犬病に罹患した獣医における生前診断 (ブラジル, ミナスジェライス州)

Antemortem Diagnosis of Human Rabies in a Veterinarian Infected when Handling a Herbivore in Minas Gerais, Brazil

(de Brito MG et al. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 2011: 53; 39-44)

要旨

ブラジル保健省のヒト狂犬病コントロールプログラムでは、狂犬病感染のリスクのある動物に接触した獣医に対する曝露前発病予防(PEP)を推奨している。我々は、狂犬病に罹患した草食動物接触時に感染した獣医における生前および死後診断について報告する。生前診断は、唾液と毛嚢の生検検体を用いて分子生物学的手法によって、死後診断は脳検体を用いて従来の方法で実施された。獣医は狂犬病が疑われた草食動物(ウシおよびヤギ)の診断のため検体を採取し、その後の検査で陽性が確認された。典型的な狂犬病の症状が出現後、生前診断のため唾液と毛嚢が採取され、RT-PCRにより陽性と判明した。遺伝子配列決定法により変異株3(ナミチスイコウモリ)による感染が示され、脳検体でそれが確認された。狂犬病ウイルス感染のリスクのある専門家は、曝露前発病予防を受けることが必須である。本調査では、分子生物学的手法による生前診断が有効であり、治療法の開発を可能にするだけでなく、ヒト狂犬病例で感染源を正確かつ迅速に特定することも可能であることが確認された。

序

狂犬病は、リッサウイルス属ラブドウイルス科の神経向性RNAウイルスによる急速に進行する致死的な疾患であり、食肉目および翼手目の哺乳動物を主な保有宿主とする。WHOの推定では、世界中で毎年約5万5,000人が狂犬病で死亡しており、その99%がアジアとアフリカ大陸で発症している。

ブラジルにおいては、国家ヒト狂犬病予防プログラムに基づく対策を実施するにあたり、疫学調査や診断検査が必須である。

ブラジル全体と同様、ミナスジェライス州においても、イヌやネコにより伝播されるヒト狂犬病の発生数はここ数年間減少している。しかし、狂犬病の疫学状況に変化があり、コウモリにより伝播したヒト狂犬病例が報告されている。

ミナスジェライス州では2000年から2006年にかけて、狂犬病検査のため提出されたイヌやネコの検体数は増加したものの、これらの種で狂犬病が確認された症例数はむしろ減少している。イヌにより伝播したヒト狂犬病例は減少しており、最後の報告は2003年であった。2004年と2005年に、ヒト狂犬病例がそれぞれ一例ずつ報告されたが、疫学調査や臨床検査により、吸血コウモリより狂犬病ウイルスが伝播されたことが判明した。

ミナスジェライス州でのウシ狂犬病例が年々増加していることは、狂犬病の疫学状況が変化したことを示しており、吸血コウモリや他の野生動物からの伝播の重要性が増している。

【症例11-03】 本報においては、2006年にミナスジェライス州のサン・ジョアン・デル・レイで発生したヒト狂犬病例について報告する。患者は医療関係者（獣医）で、狂犬病の予防接種を受けておらず、草食動物と接触した後も曝露後発病予防を希望されなかった。この草食動物は後日死亡し、検査で狂犬病ウイルス感染が確認された。

材料と方法

疫学調査および臨床データ:

データは、届出対象疾患に関する国家情報システム(SINAN)と患者のカルテより抽出した。また、地域の農務局職員により、患者の家族や近所の人々を対象とした疫学調査を実施した。

5月15日、ミナスジェライス州衛生局は、エドゥアルド・ジ・メネゼス病院(同州の感染症基幹病院)に入院中の狂犬病疑いの患者について報告を受けた。患者は、ブラジルのミナスジェライス州カンポ・ダス・ヴェルテンチスの27歳男性であった。

2006年5月7日、後頭部の頭痛と右半身への放散痛が出現した。特に狂犬病に感染した草食動物と接触した部位と考えられた上肢で症状が強く認められた。症状は増悪し、混乱状態から意識レベルの低下が出現した。

ケタミンとミダゾラムで深い鎮静状態として、抗ウイルス薬としてリバビリンとアマンタジンとを投与した。重度の多尿、低ナトリウム血症、不整脈はいずれも薬剤でコントロール可能であったが、その後コントロール困難なリエントリー性不整脈が出現後に心停止に陥

り、2006年5月26日に死亡した。

RT-PCRおよびDNA塩基配列決定による検査室診断

RT-PCR:

患者から、死亡前に約1cm²の項部皮膚生検と唾液検体を、死亡後に脳検体を採取した。メスで小片に切り分けた項部皮膚検体、脳検体、300 μLの唾液をTRIzol®試薬(インビトロジェン)を用いて、製品マニュアルに従い全RNAを抽出した。ポジティブコントロール、ネガティブコントロールとしてそれぞれ、固定毒の“Challenge Virus Standard”(CVS)株と水を使用した。MACEDOらの報告(2006年)(10)に従い、生前診断ではセンスプライマー504(5'-TATACTCGAATCATGATGAATGGAGGTCGACT-3')とアンチセンスプライマー304(5'-TTGACGAAGATCTTGCTCAT-3')を使用し、死後診断にはセンスプライマー21G(5'-ATGTAACACCTCTACAATG-3')およびアンチセンスプライマー304(TTGACGAAGATCTTGCTCAT)を使用してRT-PCRを実施した。

TBEバッファー中、エチジウムブロマイドを含む1%のアガロースゲルでゲル電気泳動を行い、RT-PCR産物(生前診断、死後診断それぞれで、249bpと1478bp)がUV照射下で確認された。

DNA塩基配列決定:

増幅DNA断片をGFX™ PCR DNA and Gel Band purification kit(GE Healthcare社)を用いて精製、DNAラダーマーカーで目視により定量し、BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems)により、製品マニュアルに従いセンスプライマーとアンチセンスプライマーを使用して配列決定を行った。反応産物は、ABI-3130自動シーケンサー(Applied Biosystems™)をもちいて配列決定した。

系統解析:

生前診断では、パストールウイルス(PV)(GenBank

登録番号M13215.1)のヌクレオチド1286から1533の核蛋白(N)遺伝子の249bp領域が検出され、死後診断については、PVウイルスのヌクレオチド55から1533のN遺伝子の1478bp領域が検出された。最初に、CHROMASバージョン2.24ソフトウェア(©1998年-2004年, Technelysium Pty Ltd)を使用してローデータの編集を行い、各検体(項部皮膚、唾液、脳組織)の最終的な共通配列をBioeditプログラムでCLUSTAL/W法を使用して、GenBankの相同配列とアライメントを行い、配列を確定するため、BLASTnを実行した。このアライメントを使用し、ブートストラップ反復を1000として木村の2変数修正モデルを使用し、MEGA2.1プログラム(8)により、近隣結合法による距離に基づく系統樹を作成した。比較された配列間の同一性はBioeditプログラムを使用して算出された。

直接免疫蛍光法:

サンパウロのパスツール研究所で過免疫ウサギから産生されたフルオレセイン結合抗狂犬病ポリクローナル抗体と、脳組織圧痕からDeanらの報告(1996)に基づき調製されたスライド標本を使用した。

マウスでのウイルス分離:

脳検体から調製された懸濁液を、Koprowski(1996年)の手法により、21日齢のSwiss albinoマウス8匹の脳内に接種した。

モノクローナル抗体を使用した間接免疫蛍光法による抗原性決定:

米国アトランタ州の疾病対策予防センター(CDC)より提供された、アメリカ大陸で分離された変異株を決定するためのモノクローナル抗体パネルを用い、第一継代マウスの脳組織から調製したスライド標本の抗原性決定を行った。狂犬病発症後に血清検体が採取されていないため、血清検査は実施しなかった。

結果

疫学調査および臨床データ:

曝露は2006年3月、ブラジルのミナスジェライス州のプラードスの町で起こったと考えられた。ウイルスは、獣医である患者が処置を行っていたヤギから伝播した可能性があること示唆された。患者が働いていた自治体では、数例の草食動物の狂犬病例があり、全例ともミナスジェライス州農業大学(IMA)で診断が確定されている。しかし、感染に関連した草食動物の種類と、感染が起こった正確な日時を特定することはできなかった。獣医は、プラードス、ザビエル・チャベシユ、チラデンチス、サン・ジョアン・デル・レイの各町にある複数の農場で処置を行っていた。同月、プラードス町で4例の草食動物の狂犬病(ウシ3例、ヤギ1例)が報告された。また、サン・ジョアン・デル・レイの衛生局管区でウシ狂犬病が2例確認されており、1例はマドレ・ジ・デウス・ジ・ミナス、もう一例はエントレ・リオス・ジ・ミナスで報告された。IMAからの情報(個人からの情報)によると、この地域の多くの町で草食動物の狂犬病例があるものの、それらは報告されず、検査で確定もされていないとのことであった。

患者は、コウモリやイヌなど他の動物に曝露されていないと述べており、曝露前発病予防も、狂犬病疑いの草食動物と接触後も曝露後発病予防を受けていない。また、狂犬病が疑われる動物から検体を採取するにあたって、個人防護用具を使用していなかった。

検査室診断

RT-PCR、DNA塩基配列決定、および系統発生の分析:

項部皮膚生検と唾液検体のRT-PCRは陽性(249bp断片の検出)、脳検体のRT-PCRも陽性(1478bpの断片の検出)であった。陰性コントロールでは増幅産物は検出されず、エキストラバンドも検出されなかった。

PV株をリファレンス配列として、狂犬病ウイルスゲノムのヌクレオチド1286/1533と55/1533それぞれの合計249bp, 1478bpのヌクレオチドが確認された。生前診断、死後診断それぞれについて、N-遺伝子領域のヌクレオチド1314-1420と130-1420の間のそれぞれ106bp, 1290bpの最終配列が得られた。

進化系統樹(106bp-生前診断)のトポロジーからは、1-吸血コウモリに関連した検体、2-食虫コウモリに関連した検体、3-固定毒検体、4-イヌに関連した検体の、計4つの異なるクラスタが示された。

分離株IP3895(項部皮膚生検と唾液)とIP4435(脳組織)は100%の同一性があり、ブラジルの様々な地域のナミチスイコウモリ(*Desmodus rotundus*)からの分離株によるクラスタ(ブートストラップ値=97)内に含まれた。

進化系統樹(1290bp-死後診断)のトポロジーからは、1-吸血コウモリに関連した検体、2-食虫コウモリに関連した検体、3-固定毒検体、4-イヌに関連した検体の、計4つの異なるクラスタが示された。

分離株IP4435(脳組織)は、ブラジルの様々な地域のナミチスイコウモリからの分離株によるクラスタ(ブートストラップ値=100)に含まれた。

直接免疫蛍光法:

スライド標本では狂犬病抗原陽性であり、陰性コントロールで蛍光は検出されなかったことから、結果は特異的であった。

マウスのウイルス分離:

マウスへの接種10日後にウイルスが分離された。

モノクローナル抗体を使用した間接免疫蛍光法による抗原性決定:

マウスから分離されたウイルスの反応パターンは、吸血コウモリのナミチスイコウモリ(草食動物への狂犬病の主な伝播生物)から分離されたウイルスとして典型的な変異株3(AgV3)と一致していた。

考察

経済活動において重要な動物における狂犬病例が増加しており、これらの動物は種を問わず、潜伏期や発症期に唾液中にウイルスを排出しているため、獣医や動物の飼い主は狂犬病感染のリスクに直面している。

ブラジル保健省のヒト狂犬病予防法では、職務に関連して動物接触による狂犬病感染のリスクがある者は曝露前発病予防(PEP)を、狂犬病動物に曝露した場合は曝露後発病予防を受けるようにと推奨している。本例では、患者はPEPを受けておらず、曝露後発病予防も拒否しており、免疫がないため死亡した。

曝露は2006年3月にミナスジェライス州のプラードスの町で起こったと考えられ、伝播動物は獣医として治療にあたっていたヤギとみられる。患者が働いていたプラードスの町では、検査で確認された動物狂犬病例が報告されている。しかし、患者は地域にある多くの農場で働いていたため、草食動物の種や、感染の正確な日時や場所は特定できなかった。

患者がウシやヤギに咬まれた記録がないことから、狂犬病に感染した動物の処置の際に、唾液に接触したと考えられる。記録では、3月に患畜の口腔内に薬液を投与していることが書かれていた。狂犬病診断を確定するため、検査室に提出する脳検体を採取した際に曝露した可能性もあげられる。いずれにおいても、獣医は個人用防護用具(PPE)を使用していなかった。

この報告は、Macedoらによって標準化された分子生物学的手法を使用して、生前診断が成功した初めてのヒト狂犬病例である。近年、治療目的に昏睡状態にさせ、抗ウイルス薬の投与により狂犬病患者が生還した症例がウィスコンシン(米国)およびレシフェ(ブラジル)で報告されているが、分子生物学的手法がヒ

ト狂犬病の早期確定に重要な手法であり、それによってミルウォーキーまたはレシフェの Protokol による治療が可能となることが示された。

抗原検査や遺伝子検査により、唾液、毛嚢、および脳組織で変異株3(草食動物の狂犬病の主な伝播生物である吸血コウモリのナミチスイコウモリで認められる変異株と一致)が検出され、疫学調査のデータが確認された。

連邦、州、市町村の衛生・農務機関や大学は、獣医師での抗狂犬病ワクチン接種が強く推奨されていること、そして、ワクチン接種を行うことで本例のような症例を避けることが出来ることを周知徹底しなければならない。

本報告の結論は以下の通りである:

1. 今回、現在用いることができる分子生物学手的

法を使用し、狂犬病の生前診断に成功した。分子生物学的手法によって、ヒト狂犬病の新規治療法の開発や、死亡前に正確な感染源を特定することで、より包括的な疫学調査が可能となる。

2. 動物狂犬病を診断のために検体採取をするなどの野外調査を行うことに際して、適切な免疫を獲得するため、狂犬病ウイルスに感染するリスクがある者にPEPは不可欠である。

3. 狂犬病が疑われる動物と接触した場合、特に狂犬病陽性と確認された動物と接触した場合は、ブラジル保健省とWHOが提唱する通りに、曝露後発病予防を受けなければならない。

4. 大学や獣医療組織と連携しながら、PEPや血清学的なフォローアップを適切に実施できるような教育プログラムの開発が必要である。

28歳女性狂犬病患者の性欲亢進症

Hypersexuality in a 28-Year-Old Woman with Rabies

(Senthilkumaran S et al. Arch Sex Behav 2011;40;1327-1328)

要旨

狂犬病の非典型的な臨床症状はよく知られている。性欲の亢進と無刺激での性的興奮増強の徴候を示した28歳女性の狂犬病例を報告する。医療関係者は、性行動の著明な変化が狂犬病感染に関連する可能性があることを認識する必要がある。

序

脳卒中、頭部外傷、神経変性疾患、パーキンソン病、脳外科術後や感染後の状態など、さまざまな神経疾患で性的衝動の増加が報告されている。本報告では、医療関係者の注意を喚起するため、28歳女性の狂犬病患者に認められた性欲亢進症について報告する。

【症例11-04】

28歳主婦が、2日前から続く突然発現した性欲亢進、性的興奮、複数回のオルガズムを主訴に来院した。患者は夫に対して多くの性交を要求し、性的オルガズムに達して、膣の湿潤や性的満足感を得ていた。患者の性的興奮、刺激、願望の増加により、頻繁に夫と性交を行ったが、夫によると過去8年間の結婚生活においてこのようなことはなかった。夫婦は週2〜3回程の性交により、お互いに満足する関係にあった。性的行動の異常はストレスの大きな原因となり、患者は婦人科医や他の医師を受診したが、明らかな器質的な原因は特定できなかった。このため、患者は当院の救急外来(ED)を紹介された。身体所見上、

明らかな異常は認められなかった。患者は性欲を惹起または増加させる可能性のある薬物の使用歴はなかった。ホルモン検査を含む各種検査所見は正常であった。翌日、患者は恐風症と恐水症の症状が認められたため、狂犬病が疑われた。

追加の問診で、患者は2カ月前に予防接種を受けていない子犬に左手を咬まれたが、傷は小さく、子犬であったことから、病院を受診していないことが判明した。脳MRI検査では、T2強調画像で両側の海馬傍回と尾状核に、境界不明瞭で造影効果のない、軽度の信号強度の増加が認められた。脳脊髄液(CSF)の生化学検査は正常で、軽度の細胞数上昇が認められた。CSFおよび毛包を含む項部皮膚生検のPCRにより、狂犬病と臨床的に診断された。患者は4日後に死亡した。患者の夫と子供達は、患者の唾液への曝露があったため、狂犬病曝露後発病予防を受けた。

考察

インドは狂犬病常在国であり、アジアでは毎年約31,000例が狂犬病で死亡している。狂犬病の予防接種を受けたインド人の人口比率のデータは残念ながら存在しない。イヌに咬まれた場合に限り、狂犬病ワクチンの接種が行われる。恐水症や恐風症を伴う典型的な錯乱状態が現れると狂犬病と診断される。しかし、全ての症例でこれらの徴候が常に認められるわけ

ではなく、これらの徴候が全く現れないことすらある。多くの場合、患者は本例のようにワクチン未接種であるか、またはワクチン接種を完遂していない。このような状況下では、狂犬病の臨床診断は極めて困難な場合がある。本例では、神経障害やホルモン異常の合併、薬物使用など、他に性欲を亢進させる原因疾患は考えにくかった。狂犬病では、さまざまな泌尿器症状が出現することがこれまで報告されている。

Duttaは、狂犬病の初期症状として性欲亢進を報告しており、大脳辺縁系の症状が原因とする仮説を提唱した。この仮説は、本例で認められた海馬傍回の信号変化の画像所見と合致する。Gardnerは、ビルマ人で、脳のネグリ小体により確定診断された狂犬病患者において、同様の性的症状を報告している。本例では患者の家族が脳生検に同意されなかったものの、狂犬病の早期診断としてMRI検査は補助検査として有用である可能性がある。狂犬病を早期診断しても、患者の転帰には影響しないものの、適切な公衆衛生措置を講じ、職員や接触者の感染を予防することができる。

狂犬病は致死的な疾患であり、さまざまな臨床症状を呈する。そのため、診断の遅れの回避、医療者・介護者の不必要な曝露、さらには不要な内科的・外科的介入を避けるため、医療関係者は狂犬病の多様な臨床症状を認識する必要がある。

輸入ヒト狂犬病例(米国ニュージャージー州, 2011年)

Imported human rabies -- New Jersey, 2011

(CDC, MMWR 2011;60:1734-1736)

2011年7月8日、米国ニュージャージー州衛生福祉局(NJDHSS)は、入院中の73歳ハイチ人女性が狂犬病である可能性を疾病対策予防センター(CDC)に報告した。原因不明の急速進行性脳炎のため、鑑別診断として狂犬病が考慮された。入院時点では動物

への曝露はないと報告されていた。7月18日、CDCは狂犬病ウイルスの感染を確認し、その後ハイチで確認されているイヌ狂犬病ウイルス変異株と特定した。患者の神経症状は増悪し、7月20日に死亡した。本報告は、患者の臨床経過と公衆衛生調査の結果をま

とめたものである。本症例は、2000年以降にハイチで感染して米国で診断されたヒト狂犬病の3例目であり、狂犬病常在国からの渡航患者については詳細な病歴を聴取することや、動物に咬まれた場合は医学・公衆衛生学の専門家に相談することが重要であると示している。

【症例11-05】 6月30日、患者は右肩痛、胸部痛、頭痛、および高血圧治療中にも関わらず血圧の上昇(157/100 mmHg)が認められたため、ニュージャージー州の救急治療室(ED)を受診した。患者の症状や高血圧、高コレステロール血症、2型糖尿病の既往から、肺塞栓症や虚血性心疾患が疑われた。血算(CBC)、生化学、トロポニン、心電図、胸部X線検査、胸部CT検査はいずれも異常は認められなかった。鎮痛剤内服時に嚥下困難が認められたが、患者は原因検索のための検査を希望しなかった。鎮痛剤が処方され、家庭医でのフォローアップするよう指示された後に帰宅した。

翌日、息切れ、痙攣、幻覚、平衡困難を訴え、別のEDを2ヵ所受診した。薬物アレルギー反応が疑われた。CBCでは軽度の単球増加、尿検査では白血球と潜血陽性、尿沈渣で多数の細菌を認めたため、尿路感染症が示唆された。生化学検査および頭部CT検査に異常は認められなかった。抗生物質および抗不安薬の投与が開始された。EDでの診療中に患者は徐々に好戦的となり、支離滅裂な言動も認められたため、7月2日に意識障害の精査目的で入院となった。翌日、体温は38.5℃と上昇し、尿路感染が原因と考えられた。7月5日、気道分泌物は増加し、体温は39.3℃で、上肢振戦のエピソードが数回発現した。

患者は集中治療室に移され、挿管および鼻腔栄養チューブの挿入が行われた。ビデオ脳波検査で無症状発作が認められ、てんかん重積発作が疑われた。脳脊髄液(CSF)は、白血球数の軽度増加(7/ μ L、基準: 0-5/ μ L、主にリンパ球)を除き、特記すべき所見は認めなかった。脳MRI検査で、慢性の脳室周囲白質変化が認められた。脳炎と診断され、7月7日に感染症科がコンサルトされた。感染性の病因を除外するため、CSFの単純疱疹ウイルス、西ナイルウイ

ルス、東部脳炎ウイルス、およびセントルイス脳炎ウイルスの検査が行われたが、いずれも陰性であった。また、ウイルス、細菌、真菌培養も陰性であった。

7月12日、狂犬病診断のため、項部皮膚生検検体を採取した。患者は低血圧、低体温、甲状腺機能低下症となり、その後中枢性尿崩症と脳下垂体機能低下症と診断された。7月14日には昏睡状態となり、高度房室ブロックが認められた。

7月15日、狂犬病検査のため、血清、CSF、唾液、および項部皮膚生検検体がCDCに送付された。7月18日、皮膚生検検体の直接蛍光抗体検査で狂犬病ウイルス抗原が検出された。RT-PCRにより、生検検体および唾液中に狂犬病ウイルスRNAが検出された。ウイルス・アンプリコンの配列決定により、ハイチのイヌ狂犬病ウイルス変異株に関連したヒト狂犬病患者(2004年、フロリダ州)で確認された配列に非常に類似したRNA配列を含む狂犬病ウイルス変異株が確認された。7月18日、患者は脳死と判定され、2日後に死亡が確認された。

公衆衛生学的調査

7月7日、NJDHSSは、最近まで狂犬病常在国に在住し、動物曝露歴はないものの、急性脳炎のため入院した女性患者について報告を受けた。NJDHSSはCDCに相談し、狂犬病検査のための検体採取と同時に、引き続き他の病因を除外することに決定した。検体採取および送付遅延のため、CDCが検体を入手したのは7月15日であった。7月18日に狂犬病と診断された。7月19日、患者は4月に飼い犬に咬まれていたことがハイチ在住のいとことの話で判明し、患者の娘からNJDHSSへと報告された。患者は咬傷を問題視しなかったため、病院を受診しなかった。このことは、ハイチ衛生省が実施したハイチの親族への聞き取り調査で確認された。

患者の娘によると、患者は6月25日頃から間欠的に右腕麻痺および頭痛を自覚していた。親族や患者の属する教会の教会員が、症状発現2週間前における患者の潜在的接触者として判定された。親族3名および来客者1名が、予防接種の実施に関する諮問委員会のガイドライン(ACIP)に従い、狂犬病曝露後発病

予防(PEP)を受けた。7月24日の礼拝前には教会員向けに狂犬病の勉強会が行われ、情報冊子が配られた。教会員には曝露者はいないことが確認された。

7月18日より、NJDHSSの質問票と病院の感染予防プログラムを通じて、病院職員の狂犬病ウイルス曝露のリスク評価が実施された。リスクなし(曝露なし)から高リスク(個人防護具非着用時の明らかな体液曝露)までの間で判定が行われた。病院職員計246名が、EDでの診察時および入院時に患者との接触の可能性があると判定され、10名(4%)はPEPを受けた。職員10名のうち、5名は標準感染予防手順に従っておらず、2名は開放創あるいは粘膜に患者の唾液の曝露を受けた可能性があり、3名の感染リスクはなし、あるいは低かったもののPEPを受けた。

編集部注

米国内で循環しているイヌ狂犬病ウイルスによるヒト狂犬病の直近の症例は1994年で、米国でイヌの狂犬病ウイルス変異株は2004年以降確認されていない。2000年以降、米国でイヌ咬傷曝露に関連したヒト狂犬病は8例報告されており、いずれも国外での感染である。ハイチでの感染は、本例を含めて3例である。2000年以降、米国内で感染したヒト狂犬病の約96%はコウモリ狂犬病ウイルス変異株に関連している。1983年よりハイチを含む汎米保健機構(PAHO)加盟国では、ヒトにおけるイヌ伝播狂犬病を予防するための合同対策を行った結果、過去20年間にヒト狂犬病例は約90%減少している。ハイチでは2006年以前、毎年5-13例のヒト狂犬病例が報告されていたが、イヌおよびネコの頭数は10万頭と推定されており、狂犬病ワクチン接種を受けているのは50%未満である。2010年の震災で国によるイヌ狂犬病ワクチン接種キャンペーンは中断しているが、狂犬病サーベイランスおよび診断能力・動物管理能力の向上のため、CDC、PAHOお

よび他の協力団体がハイチ政府と密接に連携している。狂犬病予防・発症防止の青写真に向けた国際的連盟*に基づき、狂犬病教育およびイヌへのワクチン接種キャンペーンが計画されている。

米国内のヒト狂犬病例で良くあることだが、動物接触歴が報告されなかったため臨床経過の早期に狂犬病が考慮されなかった。症状発現後の狂犬病に対する標準治療はないが、疾患が早期に検出された場合は実験的介入も考えられる。早期発見により、医療従事者および患者の接触者の2次曝露を減らし、PEPの必要性を最小限にすることも可能である。病院の感染制御実施に関する諮問委員会により規定されている標準感染予防手順により、大多数の医療従事者の曝露は予防可能である。挿管や吸引などの高リスク処置においては、ゴーグル、マスク、手袋の着用が義務づけられている。医療現場においてヒトからヒトへの感染は報告されていないが、開放創あるいは粘膜が唾液または神経組織に汚染される場合には狂犬病ウイルスが伝播する可能性がある。本例において、曝露した数名の職員は標準感染予防手順を遵守していなかった。曝露リスクを評価し、不必要なPEPを最小限度に抑えるため、早急に従業員に対し徹底的な教育を行う必要がある。

原因不明の重度の進行性脳炎では、鑑別診断として狂犬病を考慮しなくてはならない。本例により、臨床医が詳細な動物曝露歴を聴取することの重要性、そして、全ての動物咬傷について、認識された重症度にかかわらず、迅速な医学的および公衆衛生的な評価が必要であることが例証された。曝露後、速やかにPEPが実施されれば、狂犬病は予防可能である。イヌ狂犬病常在国においてイヌ咬傷があった場合、イヌが罹患していないことが確認されるまでは、狂犬病曝露患者として処置を行う必要がある。

狂犬病発病後に回復した1例(米国カリフォルニア州, 2011年)

Recovery of a Patient from Clinical Rabies - California, 2011

(CDC, MMWR 2012;61;61-65)

2011年5月、カリフォルニア州の農村部に住む8歳女児が、1週間前から増悪傾向を示す咽喉痛、嚥下困難、脱力のため、地域の救急外来(ED)を受診した。弛緩麻痺と脳炎を発症した後、1)血清と脳脊髄液(CSF)から狂犬病ウイルス特異抗体が検出されたこと、2)狂犬病と一致する臨床症状がみられたこと、3)他に可能性の高い疾患が認められなかったことから、狂犬病と診断された。患児は、治療目的に昏睡状態にさせるなど、高度な支持療法が行われた。患児は15日後に抜管、37日後に退院し、外来でリハビリ療法を継続することとなった。公衆衛生調査により、狂犬病ワクチンの接種を受けていない複数の野良ネコと学校で接触しており、感染源であった可能性が明らかになった。これらのネコを学校で数匹捕獲し、観察期間中に健康上の問題は認めなかったが、少なくとも一匹はフォローに失敗した。患者の唾液中に曝露した可能性から、合計27名が狂犬病曝露後発病予防(PEP)を受けた。本症例に関連した新たな狂犬病例は報告されていない。狂犬病発病予防では、家畜の予防接種、野生動物や予防接種を受けていない動物を避けること、曝露後に迅速なPEPを受けることが重要である。

【症例12-01】 2011年4月25日、8歳女児が上室性頻脈のために以前から処方されていたソタロールを服用する際に咽頭痛と嘔吐を訴え、かかりつけの小児科医を受診した。その後数日間で、嚥下困難が出現したため、水分を少量しか飲み込むことができなかったが、日常生活は可能であった。最初の受診から3日後、経口摂取不良のため地域のEDを再診し、脱水治療のため補液が行われた。その2日後、患児は腹部全体、頸部、背部の疼痛を訴え、再度EDを受診したが、ウイルス性疾患の診断にて帰宅となった。5月1日、咽頭痛、全身脱力、虫垂炎を示唆する腹痛を訴

え、3回目のED受診となった。患児は混乱状態で、脈拍108/分、血圧112/87mmHg、体温35.9°Cであった。頭部と腹部のCT検査では、有意な所見は認められなかった。胸部CTでは、左下肺葉の無気肺のみを認めた。患児は造影剤を飲みこむ際に、喉を詰まらせた。動脈血液ガス分析で呼吸窮迫とアシドーシスが判明し、人工呼吸管理となった。補液、セフトリアキソン、アジスロマイシンの投与開始後、専門治療施設に搬送された。

小児集中治療室に入院時、神経学検査では両側の下肢脱力が認められた。5月1日の血液検査では、白血球数19,200/ μ L(基準値:3,700-9,400/ μ L)であった。この時点で、呼吸器検体のPCR検査でライノウイルスが検出されたこと以外、感染症関連の検査は陰性であった。電解質と腎機能は正常であった。CSF検査では、白血球数6/ μ L(基準値:0~5/ μ L)、蛋白62mg/dL(基準値:10-45mg/dL)、糖67mg/dL(基準値:45-75mg/dL)であった。薬物スクリーニング検査は陰性であった。その後数日間で、上行性弛緩麻痺、意識レベルの低下、発熱が出現した。脳MRI検査では、大脳皮質と大脳皮質下領域、脳室周囲白質にT2およびFLAIR画像で異常信号を複数認め、制限拡散領域も認められた。筋電図では、主に脱髄型の運動症状優位の重篤な多発ニューロパチーの所見に合致しており、手足の遠位の筋肉の運動神経の刺激に対しても電気信号が認められなかった。細菌性肺炎とマイコプラズマ脳炎の可能性を考慮し、セフトリアキソン、レボフロキサシン、アジスロマイシンの短期投与を開始した。また、発作予防のためレベチラセタムの投与も開始した。

2011年5月4日、カリフォルニア州公衆衛生局ウイルス・リケッチア疾患研究所(VRD)のカリフォルニア脳炎プロジェクトチームに、エンテロウイルス(EV)およびウエストナイルウイルス(WNV)の検査を緊急で実

施するよう依頼した。エンテロウイルスとライノウイルスの交差反応は良く知られていることから、EVの分子学的検査が依頼された。呼吸器検体のEVおよびライノウイルスのPCR検査では、EVのRNAは検出されず、ライノウイルスが検出された。WNVの血清学検査は陰性であった。VRDLは臨床症状が狂犬病と一致していることから、狂犬病検査を提案し、その後血清の間接蛍光抗体 (IFA) 試験で、狂犬病ウイルス特異的IgGとIgM抗体が検出された。

狂犬病が推定されたため、鎮静薬としてケタミンとミダゾラムを、大脳動脈血管攣縮の予防としてアマンタジンとニモジピンを開始した。また、ナトリウムレベルを $>140\text{mmol/L}$ に維持するため、フルドロコルチゾンと高張生理食塩液の投与を開始した。ヒト狂犬病免疫グロブリンおよび狂犬病ワクチンは接種されなかった。

入院1週目、患児は交感神経系の機能不全に陥り、著明な高血圧が認められた。エスモロールとニカルジピンの点滴静注、さらにはヒドララジンの間欠投与とアムロジピンの定期投与を必要とした。また、アデノシンを要する上室性頻脈も高頻度で認められた。これらの症状は、中心静脈カテーテルの位置を変更することで改善した。経頭蓋ドップラー超音波検査および頭部CT血管造影では、大脳動脈攣縮は認められなかった。

5月8日、患者は自発的に頭を動かすようになった。その後数日間で、頭を更に動かすようになり、次に上肢、下肢の順で動かすようになった。力が徐々に回復したため、5月16日に抜管し、患児は1週間後に小児病棟に移動した。5月31日、左の下垂足のため、患児はリハビリテーション科に移された。6月22日の退院時、認知機能障害はなく、歩行や日常生活動作に問題はなかった。

診断検査

CSFと血清の抗狂犬病ウイルス抗体検査、狂犬病RNA検出のための唾液と項部生検検体のPCR検査、および狂犬病ウイルスのための項部生検検体の直接蛍光抗体法が実施された。VRDLと疾病対策予防センター (CDC) で、5月3日から6月9日までに採取された複数の血清検体から、IFAにより狂犬病ウイルス特異抗体が検出された。血清IFAの力価は5月11日にピークとなり、IgGは1:64、IgMは1:160であった (VRDLの結果)。CDCで実施されたIFAでも、3つのCSF検体で狂犬病ウイルス特異抗体が検出された。IFAの力価は5月8日にピークとなり、IgGは1:4、IgMは1:8であった。血清とCSFにおいて、狂犬病ウイルス中和抗体は検出されなかった。同様に、狂犬病ウイルス抗原およびRNAも全ての検体で検出はされなかった。

その他の感染性および非感染性の原因を特定するため、詳細な検査が実施された。しかし、陽性となったのは、民間検査機関で検出された *M. pneumoniae* IgMのみであった。発症から4カ月経ても、*M. pneumoniae* IgGへのセロコンバージョンは報告されていないが、IgMは陽性のままであった。PCRの再検査で、呼吸器スワブ検体中に *M. pneumoniae* 核酸が検出されたが、CSF中には検出されなかった。呼吸器検体からの核酸検出では感染と定着が区別できず、中枢神経系で *M. pneumoniae* が検出されていないため、*M. pneumoniae* 陽性の結果は、狂犬病ウイルス診断結果ほど重要とは考えられなかった。さらに、IgGセロコンバージョンが起こっていない状態でもIgMが検出されたことから、偽陽性の可能性が示唆された。

公衆衛生学的調査

患児はハンボルト郡の農村に居住しており、これまで一度もカリフォルニア州から出たことがなく、発症前6カ月間は郡の外へも出かけていない。患児には狂

犬病ワクチンの接種歴はなかった。患児の話から学校で数回、予防接種を受けていない野良ネコと接触したことが確認された。発症の約9週および4週間前に、それぞれ違うネコに計2回引っ搔かれているが、咬まれてはいなかった。公衆衛生局員は、この学校のネコを捕獲し、特定しようとした。最初に捕獲したネコの健康状態に問題はなかったが、2番目のネコに関しては信頼できる報告が得られなかった。学校で捕獲されたその他のネコは、観察期間中に問題はなかった。

患者の家では、ダルマブタ、小鳥、イヌ、ウマを飼育していた。イヌと小鳥は健康と報告されているが、1頭のウマは2010年11月に腸捻転の疑いで死亡している。患者はウマとの接触はほとんどなかったものの、2011年5月、このウマの死体を掘り起こして狂犬病診断が行われた。脳組織は検査に適したものではなく、確証は得られなかった。郡の環境衛生局員は患児の住居の検査を実施したが、コウモリが侵入した証拠、またはコウモリが出入りできるような構造上の欠陥は見当たらなかった。

クラスメートや学校で患者と接触した可能性のある関係者208名を対象にリスク評価が行われ、4月17日～27日の間に患者の唾液に接触した可能性のある2名が特定された。両名とも、レスリングの練習中に患者と接触しており、粘膜や開放創に患者の唾液が接触した可能性が除外できなかったため、PEPを受けた。また、粘膜や開放創への患者の唾液曝露の可能性のある8名の家族がPEPを受けた。また専門病院の小児集中治療室の看護師3名、地元のEDの医療関係者14名がPEPを開始したが、地元のED3名は、その後の調査によりPEPを必要とする曝露基準を満たしていないことが判明したため、PEPを完遂していない。

編集部注

狂犬病は神経向性のウイルス疾患で、大部分は感染した動物による咬傷でヒトに伝播する。狂犬病はPEPにより発病予防できるが、症状発現後は確立した治療法はない。高度な支持療法を実施しても致死率は100%に近い。そのため、一般的に治療は待機療法に重点がおかれる。しかし2004年、ワクチン接種を受けずに発症し、新しいプロトコルにより治療され、狂犬病発病から生還した成人の女性例がはじめて報告された。2009年、ワクチン接種を受けていない別の成人女性がコウモリに曝露し、脳炎症状、狂犬病ウイルスの血清学的に陽性を示したが、基本的な支持療法のみで回復した。本報告患者は、米国内でのワクチン未接種の患者における狂犬病からの回復例としては3例目である。

ヒト狂犬病の生前診断において、一つの検査のみでは不確実であり、診断率を向上させるためには血清、唾液、CSF、項部皮膚生検の検査を行う必要がある。急性感染の強く示唆する所見としては直接蛍光抗体法によるウイルス抗原の検出、唾液もしくは中枢神経組織からの狂犬病ウイルスの分離、CSFにおける狂犬病ウイルス特異抗体の確認、予防接種未接種のヒトの血清における狂犬病ウイルス特異抗体の確認、唾液・他の体液・組織からのウイルスのRNA検出があげられる。臨床的に狂犬病と一致した症例において、上記所見のうち1つでも確認されれば、州および地域疫学専門家審議会によるヒト狂犬病の症例定義を満たす。ウイルス分離、ウイルス抗原の検出、ウイルス核酸の識別、および狂犬病ウイルス中和抗体の検出のいずれも狂犬病診断において必須ではなく、すべてのヒト狂犬病例で一貫して認められるとは限らない。感染性ウイルス、ウイルス抗原、あるいはウイルス核酸のいずれも、米国で報告された臨床狂犬病の回復患者からは検出されていない。マウスを用いた不全型狂犬病の動物実験では、感染から回

復し、かつ、狂犬病ウイルスの中和抗体は形成されていない例がごくまれに確認されている。

本症例での狂犬病診断は、血清とCSFに狂犬病ウイルス特異抗体が確認された点に加え、狂犬病と一致する臨床症状、高リスク動物との接触、狂犬病に代わる他の可能性の高い疾患が存在しない点に基づいている。本例では、挿管を要するほど重度の咽頭機能不全が狂犬病を強く示唆した。本例のように重篤な嚥下困難は脳炎をおこす他の疾患では稀であるため、狂犬病の検査が実施された。狂犬病は入院から3日後と比較的早期に診断された。そのため、ウイルスが排出される可能性のある期間に無防備に患者と接触する医療関係者などの人数が最小限に抑えられたと考えられる。また、早期診断が可能であったため、早い段階から狂犬病に的を絞った治療ができたことが転帰に影響を与えた可能性もある。急速に進行する脳炎患者を診察した医師は、鑑別診断で狂犬病を考慮し、必要に応じて検査のため衛生部局と調整を行なう必要がある。狂犬病と診断された場合の治療法は、緩和医療と適切な鎮静に重点をおくこ

とになる。実験的治療を検討できるのは、綿密な議論を重ね、かつ患者本人、患者の家族、または法定代理人によるインフォームドコンセントを得たうえであり、とりわけ患者が若くて健康であり、狂犬病の初期段階にある場合に限られる。

患者と接触した被疑動物として報告されているのは、予防接種を受けていない学校のネコのみであった。この学校内のネコから狂犬病は確認されていないものの、カリフォルニア州における直近のネコ狂犬病例は2008年、本患者が在住するのと同じ郡で報告されている。2010年には米国で報告されたネコ狂犬病例は合計303例であり、1960年以降のヒト狂犬病のうち2件はネコに関連していると考えられている。飼われているすべてのネコ、イヌ、フェレットに対し、狂犬病ワクチンの接種を行わなくてはならない。公衆衛生教育においては、全ての野生動物やワクチン未接種の可能性のある動物を避けること、そして狂犬病の疑いがある動物への接触があった場合には医療機関の受診が重要であることを、強調すべきである。

輸入狂犬病発生前後における当院ワクチン外来での 曝露後発病予防被実施者の分析：2006年～2011年

要旨 海外で狂犬病危険動物による咬傷などの傷を受け、狂犬病発病予防のため当院ワクチン外来を受診して曝露後発病予防を受けた被害者数は、2004-5年は70例台であった。しかし、2006年11月に輸入狂犬病が2例発生した後は、狂犬病曝露後発病予防のため当院ワクチン外来を受診する海外動物咬傷被害者の数が急増し、2007年の曝露後発病予防被実施者は138例に達した。しかし、その後2008年には98例、2009年には70例と減少し、2010～2011年も年間70例前後で輸入狂犬病発生前、2004-2005年の水準に戻った。年齢分布では1990～2005年は20歳代前半が最も多かったが、2006、2007年は20歳代後半が最も多くなり、2008年以降は再び20歳代前半が最多となったが、2011年は30歳代前半が最も多かった。受傷後、現地医療機関を受診した被害者数は2010年までは受診しなかった者を上回っていたが、2011年に、はじめて現地医療機関を受診した被害者数が、受診せずに帰国した者の数を下回った。受傷地域では年により受傷者数に相違はあったが、タイと中国が多かった。加害動物種は、いずれの期間もイヌが大半を占め、ネコまたはサルが続いた。狂犬病曝露後発病予防被実施者のうち、大半は狂犬病ワクチン接種を5回ないし6回済ませた。無断で接種を中断した脱落者が年により1～4%程度いたが、2007年のみ7%を超えていた。輸入狂犬病患者が2例発生した翌年には138例に達した狂犬病曝露後発病予防被実施者数が徐々に減少して、輸入狂犬病患者発生前の水準になっているが、海外の狂犬病常在地への渡航者数が減少しているとはいう報告はないため、海外咬傷被害者数が減少しているとは考えにくい。被実施者数の減少は、狂犬病常在地で動物咬傷を受けても、狂犬病の危険に思い至らず、医療機関を受診しない被害者が増加していると考えられる。今後、輸入狂犬病の発生を予防するためには、狂犬病常在地に渡航を予定する人々に狂犬病に関する情報を有効に提供しうる方策の検討と実施が必要である。

A. 序

狂犬病は代表的な人獣共通感染症であり、独特の臨床像とほぼ100%の死亡率のために紀元前から恐れられてきた疾患である。狂犬病は、発生状況に大きな相違があるとはいえ、世界の多くの地域で発生し続けている。日本では1957～2005年の間、1970年にネパールでイヌに咬まれて帰国後発病した輸入狂犬病症例1例を除いて、動物の狂犬病もヒトの狂犬病も発生の報告がなかった。

このため日本人の多くは狂犬病に対する警戒心が希薄になっている。

海外の狂犬病常在地でイヌやネコなどの狂犬病危険動物に咬まれて帰国し、狂犬病曝露後発病予防を受けるため、当院ワクチン外来を受診する咬傷被害者数は、2004-2005年は70例台であった。しかし、2006年11月に輸入狂犬病が2例発生した後は、狂犬病曝露後発病予防のため当院ワクチン外来を受診する海外動物咬傷被害者の数が急増

し、2007年に最多に達した。しかし、2008年から減少に転じ、2009年以降は70例前後で推移している(図1)。

これらの狂犬病曝露後発病予防被実施者の動向を、輸入狂犬病が発生した2006年、狂犬病発生の影響が残ると思われる2007年、発生後1年以上経過した2008年、さらにその後の受診者の動向と比較検討した。一部は2005年以前のデータとも比較した。

B. 対象と方法

2006年1月から2011年12月までに、海外で狂犬病危険動物に咬まれたのち、狂犬病ワクチン接種による狂犬病曝露後発病予防を求めて当院を受診した、海外動物咬傷被害者を調査対象とし、性別、年齢、咬傷を受けた地域、加害動物、現地での医療機関受診の有無、接種を受けたワクチンの種類、転機などを診療録に基づいて調査した。咬傷被害者が海外で接種を受けた狂犬病ワクチンの種類は、現地での診療記録、接種証明書または接種ワクチンの空き箱で確認した。診療記録、接種証明書、空き箱などがない場合は不明とした。なお、狂犬病曝露後発病予防の継続は、原則として化学及血清療法研究所(化血研)製精製ニワトリ胚細胞狂犬病ワクチン[purified chick embryo cell vaccine (PCEC-K)]を使用し、WHOが推奨するエッセン方式に従って実施した。

C. 結果

1) 年別受診者数および男女比

当院ワクチン外来には、1990年から海外の狂犬病常在地でイヌなどの狂犬病危険動物による咬傷などを受けた被害者が狂犬病曝露後発病予防を受けるために受診し始めた。その後2000年までは年々受診者数が上昇し、SARS流行の影響によりアジアへの旅行者が減少した2003年を除いて71～84例程度であった。しかし、2006年11月にフィリピンから帰国した男性2名が狂犬病を発症して死亡した後は狂犬病曝露後発病予防希望者が急増し、2007年には被実施者数が年間138例

に達した。しかし、2008年には98例に、2009年には70例と減少し、2010年、2011年も71例、68例と70例前後で推移しており、輸入狂犬病が発生する以前の2004～2005年における被実施者数に戻った(図1)。受診者の男女比は2006年が1.16:1、2007年は2.21:1と男性受診者が急増したが、2008年には男性が1.09:1まで減少した。しかし、2009年は1.50:1、2010年が1.54:1、2011年が1.62:1であり、2009年以降は男性数が女性数の約1.5倍であった(表1)。

2) 受診者の年齢分布

2006年の受診者108例のうち、25-29歳が28例、20-24歳が21例で、20歳代が全体の45.4%(49/108)を占め、30歳代が16.7%(18/108)でこれに次ぎ、40歳代が13.0%(14/108)であった。2007年は25-29歳が28例、20-24歳が26例で、20歳代が全体の39.1%(54/138)を占め、30歳代が21.7%(30/138)、40歳代が11.6%(16/138)であり、2008年は20-24歳が21例、25-29歳が15例で、20歳代が36.7%(36/98)、30歳代が22.4%(22/98)、40歳代が17.3%(17/98)であった。いずれの年も20歳代の受診者が最も多く、30歳代が2番目、40歳代が3番目に多い点では差がなかったが、2006-07は25-29歳が20-24歳よりも多く、2008年には20歳代前半の受診者が20歳代後半の者よりも多かった。

2009年の被実施者数108例のうち、20-24歳と25-29歳が14例、20歳代が全体の40.0%(28/70)を占め、30歳代が24.3%(17/70)でこれに次ぎ、50歳代が10.0%(7/70)であった。2010年は20-24歳が15例、25-29歳が13例、20歳代が全体の39.4%(28/71)を占め、40歳代が21.1%(15/71)、30歳代が19.7%(14/71)であり、2011年は30-34歳が13例、35-39歳が7例で、30歳代が29.4%(20/68)、20歳代が25.0%(17/68)、40歳代が16.2%(11/68)であった。2009-2010年は20歳代の被実施者数が最も多かったが、2011年は30歳代の被実施者数が最多となった。2番目に多かった年代は、2009年は30歳代でこれまでと同じ傾向

であったが、2010年は40歳代が30歳代より多く、2011年は20歳代が2番目、40歳代が3番目に多く、これまでの傾向とは異なっていた(表1)。

3) 加害動物

いずれの年も、それぞれの件数に差があるとはいえず、イヌによる咬傷が最も多く、2010年を除いて、ネコ、サルの順で続いていた。イヌ咬傷件数は、2006年が66.7%(72/108)、2007年が71.7%(99/138)、2008年が72.4%(71/98)、2009年が64.8%(46/71)、2010年が74.6%(53/71)、2011年が66.2%(45/68)と大多数を占めており、ネコとサルによる被害者の合計はいずれの年も30%未満であった。2006年と2007年にはコウモリに咬まれて狂犬病曝露後発病予防を実施した例が各2例あった(表2)。ウマに咬まれた被害者が2006年と2008年に各1例、飼育されている幼獣のトラに咬まれた被害者が2007、2008、2009年に各1例、2011年に3例あった。2007年にはロバに咬まれた例、2009年にはイヌにもネコにも咬まれた被害者が1例あった。

4) 受傷部位と受傷契機

各例における受傷部位を、素肌を傷つけられた例(素肌群)と衣服の上から咬まれた例(衣服群)に分け、さらに、現地医療機関受診の有無で分けてみると、現地医療機関受診例と未受診例の間の受傷部位には大差が見られないが、素肌群と衣服群の間には明らかな差がみられた。衣服群では下半身に受傷した例が多かったが、素肌群では、2011年を除いて、手指が最も多く、次いで下腿・足が多く、上肢、顔面に受傷した例もみられた(表3)。

下肢に傷を受けた被害者の多くは、歩行中または何かに気を取られているときに、突然背後から来たイヌなどに咬まれていた。素肌群で下腿・足に傷を受けた例は、半ズボン、サンダル履きなどで歩いていた。また背後から飛びつかれて臀部や背部に受傷した者もいた。一方、手指や顔面を咬まれた被害者の中には、不用意に動物をなでようとしたり、手に餌をのせて与えようとした者が少

なくなかった。

加害動物を捕獲して検査した結果狂犬病と診断された例は2006～2011年の間では、2009年に1例あっただけであり、他に現地の獣医師から狂犬病死の可能性を指摘された例が2007年に1例あった。

5) 受傷地域

当院受診者が受傷した地域をみると、いずれの年もアジア地域が79～87%を占めており、特にタイ、中国、インド、フィリピン、インドネシアが多かった(表4)。

6) 海外での狂犬病ワクチン接種

海外咬傷受傷者のうち、受傷した地域で狂犬病曝露後発病予防のため狂犬病ワクチン接種を受けてから帰国し、曝露後発病予防継続のため当院を受診した被害者の割合は、2006年には51.9%(56/108)、2007年には55.1%(76/138)、2008年には55.1%(54/98)であり、いずれの年も半数を多少上回る程度であった。しかし、2006年の受診者について、輸入狂犬病報道日11月17日前後で区分すると、報道前の1月から11月16日までの受診者72例中48例が現地医療機関を受診して狂犬病ワクチン接種を受けており、現地での受診率は66.7%(48/72)であったが、11月17日から12月末までの受診者36例中現地医療機関の受診者は8例で、受診しなかった者が28例で現地での受診率は28.6%(8/28)と低かった(図2)。なお、2007年1月から6月までの受診者に限定すると、現地の医療機関を受診した被害者は49.4%(44/89)で、年間の現地医療機関受診率よりも低かった。

2009年と2010年には、現地医療機関を受診した咬傷被害者の割合は、それぞれ67.1%(47/70)、64.8%(46/71)とこれまでになく高かったが、2011年には48.5%(33/68)となり、受診者が全被害者の半数以下となった(表1、図2)。

7) 受傷から医療機関受診までの日数

狂犬病常在地でイヌやネコなどから受傷した被害者が医療機関を受診するまでの日数を調査した。

咬傷などの被害を受けて現地で医療機関を受診した被害者の中では、受傷当日に現地医療機関を受診した被害者が、2006年～2011年のいずれの年も、それぞれ38/56, 51/77, 31/54, 38/47, 29/45, 23/33と最も多く、翌日受診者(13/56, 15/77, 13/54, 7/47, 11/45, 7/33)、翌々日受診者(2/56, 3/77, 4/54, 2/47, 3/45, 1/33)の順で続いた(表5a)。

一方、現地医療機関を受診せず、帰国後に当院を受診して狂犬病曝露後発病予防を開始した被害者の中では、受傷当日から翌々日までに受診した例は、それぞれ5/52, 16/61, 6/44, 4/22, 6/25, 6/32と少なく、4日以降30日以内の受診者が多くを占めた(表5b)。

8) 海外で接種された狂犬病ワクチンの種類

海外咬傷被害者が帰国以前に接種された狂犬病ワクチンの種類をみると、いずれの年も、組織培養由来凍結乾燥ワクチンの、ペロ細胞ワクチン[purified vero cell rabies vaccine(PVRV)、商品名: Verorab]が最も多く、次いでニワトリ胚細胞ワクチン[purified chick embryo cell vaccine(PCEC)、商品名: Rabipur, PCECなど]が多かった。中国製組織培養由来濃縮狂犬病ワクチンがこれに次いでいた。ヒト2倍体細胞ワクチン(human diploid cell vaccine: HDCV)の接種を受けた被害者は2006～2009年と2011年に各1例いたに過ぎなかった。また、旧式の動物脳由来ワクチンの接種を受けて帰国した咬傷被害者もあり、乳のみマウスワクチン接種を受けた例が2008年に1例、センプル型ワクチンの接種を受けて帰国した者も2006, 2007, 2010年に各1例いた。また狂犬病ワクチン接種を受けたが、種類を特定できない被接種者が、2006年に5例、2007年に15例、2008年に8例、2009年に10例、2010年に16例、2011年に7例みられた。

なお、受傷地で狂犬病ワクチン接種を受けた咬傷被害者のうち、WHOの勧告どおりに狂犬病ワ

クチンとヒトないしウマ抗狂犬病免疫グロブリンの接種を受けた被害者は、2006年21.4%(12/56)、2007年15.6%(12/77)、2008年13.0%(7/54)、2009年8.5%(4/47)、2010年15.2%(7/46)、2011年9.1%(3/33)、6年間の通算では14.4%(45/313)であった。

9) 狂犬病ワクチンの副反応

当院で使用しているPCEC-Kの接種後に、発熱や蕁麻疹など全身性の副反応や神経系の副反応はみられなかった。ワクチン接種部位の局所的発赤はしばしばみられたが、大多数では軽度であり、発赤・腫脹が強いため投薬を必要とした例も、副反応が強いためワクチン接種を中断した例もなかった。

10) 転機

海外での接種も含めて狂犬病ワクチン接種を6回受けた被害者(完了)は、2006年28例(25.9%)、2007年16例(11.6%)、2008年0例、2009年7.1%(5/70)、2010年5.6%(4/71)、2011年7.4%(5/68)、5回接種した例(終了)は、それぞれ56例(51.9%)、91例(65.9%)、88例(89.8%)、70.0%(49/70)、77.5%(55/71)、76.5%(52/68)であり、他の医療機関に転院して狂犬病曝露後発病予防を継続した例は、それぞれ7例(6.5%)、10例(7.2%)、5例(5.1%)、2.9%(2/70)、4.2%(3/71)、4.4%(3/68)であり、加害動物に10日以上異常がみられないことが判明して狂犬病曝露後発病予防を中止した例が、それぞれは13例(12.0%)、11例(8.0%)、4例(4.1%)、15.7%(11/70)、11.3%(8/71)、8.8%(6/68)であった。一方、当院に連絡なく受診しなくなった脱落例は、2006年には4例(3.7%)、2008年には1例(1.0%)、2009年には4.3%(3/70)、2010年には1.4%(1/71)、2011年には2.9%(2/68)であったが、2007年には10例(7.2%)いた。比較のために1990～99年と2000～2005年における狂犬病曝露後発病予防被実施者の集計結果では、1990～99年では6回接種した例が51.5%(119/231)で最も多

かったが、2000～2005年では5回接種した例が69.2%(303/438)で最多であった。なお、脱落例はそれぞれ、6例(2.6%)、12例(2.7%)であった(表6)。

当院にて狂犬病曝露後発病予防のための狂犬病ワクチン接種を6回完了ないし5回終了した海外咬傷被害者の中から狂犬病発症者は出ていない。また、サルに咬まれた被害者では、狂犬病以外にBウイルス感染症が心配されたが、2006年～2011年の6年間におけるサル咬傷被害者56例の中から発病者はみられていない。

D. 考察

海外において動物による咬傷、搔傷を受けたため、狂犬病曝露後発病予防を希望して当院を受診する被害者の数は、2000年以降、SARSが発生した2003年を除いて、70～80例台で推移していた。しかし、2006年11月に、2例の輸入狂犬病が発生したのは、曝露後発病予防希望者の受診が急増し、2007年における曝露後発病予防被実施者は138例に達した。輸入狂犬病症例発生後の被実施者急増は、以前であれば治療を考えなかった海外咬傷被害者が新聞やテレビなどの報道から狂犬病の致命率の高さに気づいたためと考えられる。2007年には20代後半男性の受診が2006年、2008年より多かったことは、20代後半男性の中には、それまで海外の狂犬病常在地で動物咬傷を受けても狂犬病の危険を無視していた者が多かったことを反映していると考えられた。

2009年と2010年は男性の海外咬傷被害者数が女性の1.5倍強と2006～2008年よりも増加し、現地医療機関を受診した被害者の割合も受診しなかった者の1.8倍から2倍多かった。これは、これまで狂犬病の危険を気づかず、現地医療機関を受診していなかった男性が狂犬病を意識して受診

率が上昇したとも解釈できるが、確証は得られていない。一方、2011年には被害者の男女比には変化がなかったものの、現地医療機関を受診した被害者の割合は減少して、未受診者数が受診者数を上回った。

2009～2011年の間に、動物咬傷被害を受けた国や地域、加害動物の種類に大差が見られなかった。これは、人々の旅行先の選択や旅行形態に大きな変化がなかったことを反映しているものと思われる。

狂犬病曝露後発病予防のため当院を受診した海外咬傷被害者数は、輸入狂犬病発生が報道された翌年の2007年を境に減少に転じ、2009～2011年には輸入狂犬病が発生した2006年以前の水準に戻った。この間海外で動物咬傷を受ける渡航者数が減少したとは考えにくく、海外で動物に傷つけられても狂犬病の可能性を考えない渡航者が以前の水準まで増えたと推測すべきであろう。特に、2011年に受傷後現地医療機関を受診せずに帰国した狂犬病曝露後発病予防被実施者数が現地医療機関を上回ったことは、2006年の輸入狂犬病の記憶が薄れ、海外渡航者が狂犬病感染の可能性や狂犬病の危険性について無関心になっていることを示唆している可能性があり、現地医療機関受診者数の減少が2011年限りのものか、減少傾向がさらに進むかを注視していく必要がある。

輸入狂犬病対策としては、海外で狂犬病危険動物に咬まれた被害者に対して、曝露後発病予防を迅速に実施できる体制を整えることも重要であるが、それにも増して海外旅行者などに狂犬病に関する知識を広める努力をするべきである。また、狂犬病常在地に赴任する人々や医療機関から遠い地域を旅行する人々は、組織培養狂犬病ワクチンによる曝露前免疫を受けてから出発するように指導するべきである。

表1. 狂犬病曝露後発病予防を受けた例の年齢分布,
男女比, 現地医療機関受診の有無比

年齢	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年
0-9y	5	9	6	5	2	7
10-19y	0	4	8	4	2	1
20-24y	21	26	21	14	15	11
25-29y	28	28	15	14	13	6
30-34y	9	15	12	6	3	13
35-39y	9	15	10	11	11	7
40-49y	14	16	17	6	15	11
50-59y	10	11	5	7	4	5
60-69y	8	13	4	3	3	6
70y-	4	1	0	0	3	1
合計	108	138	98	70	71	68
男女比	58 : 50 (1.16:1)	95 : 43 (2.21:1)	51 : 47 (1.09:1)	42 : 28 (1.5:1)	43 : 28 (1.54:1)	42 : 26 (1.62:1)
有無比	56 : 52 (1.08:1)	77 : 61 (1.26:1)	54 : 44 (1.23:1)	47 : 23 (2.04:1)	46 : 25 (1.84:1)	33 : 35 (0.94:1)

表2. 海外咬傷被害者における加害動物種

加害動物	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年
イヌ	72	99	71	46*a	53	45
ネコ	20	17	13	14*a	6	15
サル	12	16	10	6	8	4
コウモリ	2	2	0	1	1	0
その他	2	4	4	4*b	3	4
合計	108	138	98	71	71	68

*a 仮と仮:1, *b 不詳:1 を含む

表3. 現地医療機関受診例の受傷部位および現地医療機関未受診例の受傷部位(1)

受診例
2006年

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	3	0
頸部	0	0
上肢・肩	3	0
手・指	16	0
臀部・背腰	0	1
大腿部	0	2
下腿・足	11	20
合計	33	23

未受診例
2006年

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	1	0
頸部	0	1
上肢・肩	5	2
手・指	23	0
臀部・背腰	0	2
大腿部	0	3
下腿・足	5	10
合計	34	18

咬傷なし:1

2007年

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	5	0
頸部	0	0
上肢・肩	2	2
手・指	19	0
臀部・背腰	0	3
大腿部	0	8
下腿・足	11	27
合計	37	40

2007年

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	2	0
頸部	0	0
上肢・肩	5	4
手・指	23	0
臀部・背腰	0	0
大腿部	0	4
下腿・足	7	15
合計	37	23

2008年

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	0	0
頸部	0	0
上肢・肩	4	1
手・指	9	0
臀部・背腰	0	5
大腿部	1	8
下腿・足	11	15
合計	25	29

2008年

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	1	0
頸部	0	0
上肢・肩	4	1
手・指	12	0
臀部・背腰	0	0
大腿部	0	5
下腿・足	9	12
合計	26	18

表 5. 現地医療機関受診例の受傷部位および現地医療機関未受診例の受傷部位(2)

受診例
2009年

未受診例
2009年

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	2	0
頭部	0	1
上肢・肩	2	2
手・指	14	0
臀部・背腰	0	1
大腿部	1	3
下腿・足	6	15
記載なし	1	0
合計	26	22

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	0	0
頭部	0	1
上肢・肩	1	0
手・指	14	0
臀部・背腰	0	1
大腿部	0	0
下腿・足	2	3
記載なし	0	1
合計	17	6

肩と頭:1

2010年

2010年

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	1	0
頭部	0	0
上肢・肩	3	4
手・指	13	1
臀部・背腰	0	3
大腿部	0	2
下腿・足	8	11
記載なし	0	2
合計	25	23

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	1	0
頭部	0	0
上肢・肩	3	1
手・指	10	0
臀部・背腰	0	1
大腿部	0	2
下腿・足	2	5
記載なし	0	0
合計	16	9

*肩と下肢2

2011年

2011年

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	0	0
頭部	0	0
上肢・肩	1	0
手・指	4	0
臀部・背腰	0	2
大腿部	0	2
下腿・足	10	12
記載なし	1	1
合計	16	17

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	0	0
頭部	0	0
上肢・肩	1	0
手・指	15	0
臀部・背腰	0	0
大腿部	0	2
下腿・足	7	7
記載なし	0	3
合計	23	12

表4. 受診者が受傷した国または地域

受傷地域	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年
タイ	40	38	20	18	11	23
インド	6	10	16	8	11	4
中国	14	25	16	18	13	10
インドネシア	11	10	5	6	8	6
フィリピン	7	16	8	6	4	2
ベトナム	4	4	0	0	5	1
カンボジア	0	5	4	1	2	1
ネパール	2	2	2	1	1	2
他のアジア	3	9	11	3	5	5
小計	87	119	82	61	13	9
	80.6%	86.2%	83.7%	87.1%	18.6%	13.2%
西欧	4	2	1	1	0	0
東欧	3	1	2	4	2	2
北米	1	2	1	0	0	1
中南米	4	8	7	1	2	2
中近東	4	2	1	1	3	7
アフリカ	1	1	4	2	1	1
大洋州	4	3	0	0	2	1
小計	21	19	16	9	10	14
総計	108	138	98	70	70	68

記載なし：1

表 5 a. 受傷から現地医療機関受診までの日数
(現地医療機関受診例)

受診まで	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年
0日	38	51	31	38	29	23
1日	13	15	13	7	11	7
2日	2	3	4	2	3	1
3日	1	3	1	0	0	0
4-6日	1	3	1	0	0	2
7-9日	0	1	1	0	1	0
10-29日	1	1	1	0	1	0
30-89日	0	0	1	0	0	0
90日～	0	0	1	0	0	0
合計	56	77	54	47	45	33

表 5 b. 受傷から当院受診までの日数
(現地医療機関未受診例)

受診まで	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年
0日	0	0	0	0	1	1
1日	2	7	3	1	0	2
2日	3	9	3	3	5	3
3日	7	11	6	2	3	2
4-6日	9	19	8	6	6	10
7-9日	10	2	4	6	4	4
10-29日	13	10	18	4	5	8
30-89日	6	2	2	0	1	1
90日～	2	1	0	0	0	1
合計	52	61	44	22	25	32

不明:1

表6. 当院における狂犬病曝露後発病予防被実施者の転帰

転帰	1990～99年	2000～05年	2006年	2007年	2008年
6回完了	119	61	28	16	0
5回終了	72	303	56	91	88
転院	21	38	7	10	5
中止	13	24	13	11	4
脱落	6	12	4	10	1
合計	231	438	108	138	98

転帰	2009年	2010年	2011年
6回完了	5	4	5
5回終了	49	55	52
転院	2	3	3
中止	11	8	6
脱落	3	1	2
合計	30	24	68

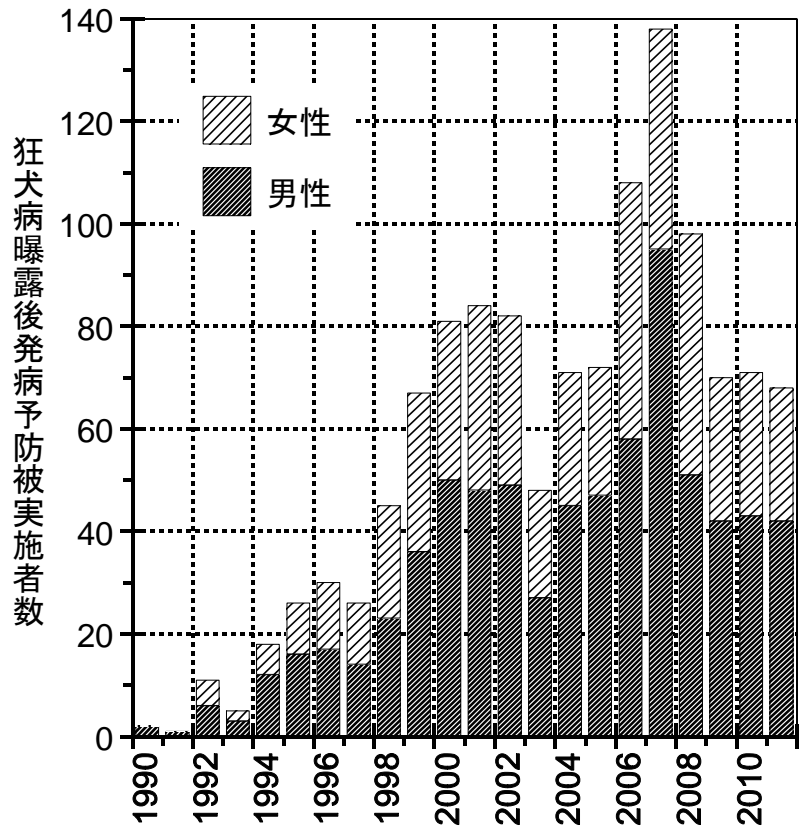


図1. 当院における年別狂犬病曝露後発病予防被実施者数

1990年から海外の狂犬病常在地でイヌなどの狂犬病危険動物による咬傷などを受けた被害者が狂犬病曝露後発病予防を受けるために当院を受診し始めた。その後2000年までは年々受診者数が上昇し、SARS流行の影響によりアジアへの旅行者が減少した2003年を除いて71～84例程度であった。しかし、2006年11月に狂犬病患者が2例発生した後は狂犬病曝露後発病予防希望者が急増し、2007年には年間138例に達したが、2008年には98例、2009～2011年には70例前後に減少した。

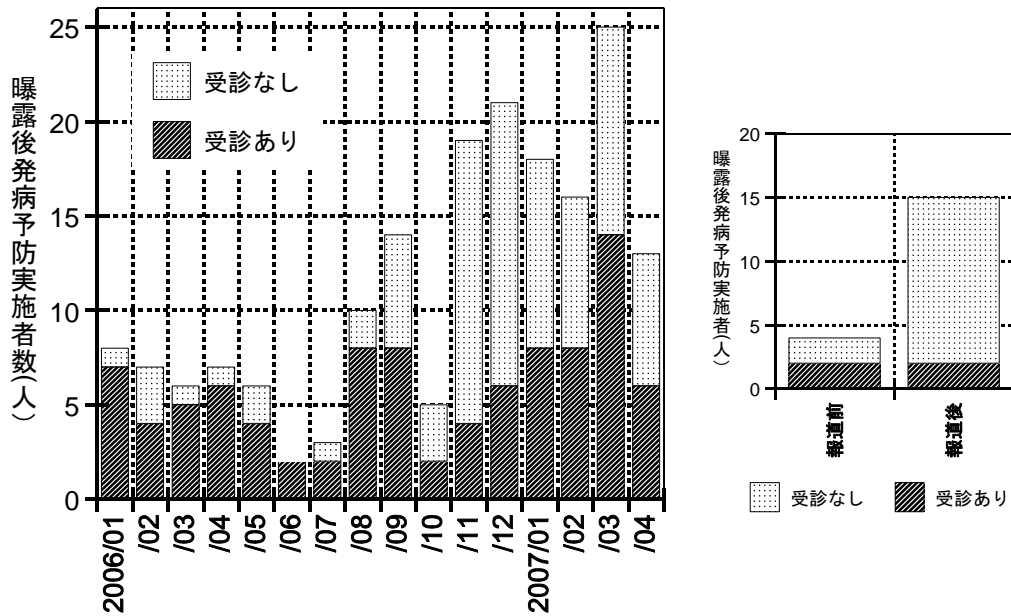


図2. 2006年1月から2007年4月までに当院ワクチン外来で狂犬病曝露後発病予防を受けた海外動物咬傷被害者数の月別推移。

輸入狂犬病発生が新聞などで報道された11月以降に曝露後発病予防実施者の数が急増した。特に2006年11月、12月には現地の医療機関などで狂犬病ワクチン接種を受けずに帰国し(受診なし)、帰国後に狂犬病の情報を得て当院を受診した者が、現地医療機関で狂犬病ワクチン接種を受けて帰国した者(受診あり)に比較して多くなった。

狂犬病の治療 2012年改訂版

研究要旨

狂犬病は、致死的な脳炎をきたす人獣共通感染症であり、発病するとほぼ全例が死に至る。発病後の治療は未確立だが、近年、新たな治療法を模索する動きがみられる。輸入狂犬病発生の際に、日本国内には、狂犬病の治療、院内感染対策に関する資料が非常に乏しいことが明らかとなった。今年度は狂犬病治療を考える基礎資料として、海外から報告された文献に基づき、狂犬病救命例、治療法、院内感染対策についてまとめた。これまでに報告された狂犬病発症後の救命例は少数に過ぎない。6例目の救命例は狂犬病ワクチン及び抗狂犬病免疫グロブリン（RIG）の投与を受けず、人工呼吸管理及びケタミン、ミダゾラムなどの投与による強力な鎮静処置を受けた後に救命され、社会復帰できた。この症例での治療を基礎として、Milwaukee rabies protocol（MRP）が、ウイスコンシン大学より提唱され、現在に至るまで、その改訂が行われている。2012年までに同様の治療を受けた4例の救命例が報告されたが、それらの詳細はすべてが明らかとはなっておらず、かつ治療失敗例の報告も数多いことから、MRBは確立された治療法としての合意は得られていない。WHOは、狂犬病確定例に対し、苦痛の軽減を目的とした緩和治療を推奨し、人工呼吸器の使用などの侵襲的処置は避けるべきとの立場をとっている。これまでに報告された救命例は、いずれも各種検体より狂犬病ウイルスが直接検出されておらず、抗体上昇によって診断に至っている。これは、発症早期における狂犬病ウイルスの排除が、転帰に影響することを示唆していると思われる。狂犬病ウイルスの早期排除には、ウイルスの変異、曝露ウイルス量、宿主の免疫応答などが影響する可能性があり、今後これらの因子について更なる検討が必要である。狂犬病患者が入院した場合、院内感染対策として、飛沫感染及び接触感染予防の順守が求められる。

1：背景

狂犬病は、古代より知られたウイルス性の人獣共通感染症である。神経親和性を有し、末梢神経より侵入し脊髄から脳に至り、脳炎をきたす。感染経路は、感染動物による咬傷が大多数だが、エアロゾル、臓器移植による感染も報告されている。狂犬病は、適切な咬傷部位の処置と、狂犬病ワクチンを用いた曝露後免疫により発症予防が可能である。しかし、ひとたび発症すると、ほぼ全例が死に至る。これまで、種々の治療法が試みられているが、発症後の救命例はわずかにすぎない。

このような現状を踏まえ、治癒をめざす積極的

治療が望ましいのか、患者の苦痛緩和・除去を主眼に置く緩和的治療が望ましいのか、議論が続けられている。

2：狂犬病患者の治療方針

狂犬病患者に対する治療方針として、治癒を目指す積極的治療か、患者の苦痛の軽減・除去に主眼を置く緩和的治療か、現在統一された見解はない。

気管内挿管、人工呼吸器などの集中治療により、狂犬病患者の生存期間延長は認められている。（平均5日から3週間へ延長）また、生存期間の延長

により、経過中に様々な合併症の発現が確認されている 1) 3) 25)。

2003 年米国ウイスクンシン大学において、人工呼吸管理、抗痙攣薬に加え、特異的治療としてケタミン、リバビリン、アマンタジンを使用して狂犬病患者の救命に成功した。この治療を基に、Milwaukee Rabies Protocol (MRP) が作成され、これに準じた治療が各地で行われている。しかし、同様の治療を実施した他の症例は、生存期間の延長は認められたものの、全例が死の転帰をとり、有効性は確認されなかった 6)。2008 年、ブラジル及びカンボジアからより、上記と同様の治療を受け救命された症例が報告された 37)。しかし、これらの臨床経過、治療内容などの詳細を含む新たな報告は依然として認められておらず、MRP の有効性を支持するものとは言い難い。

Alan らは、現時点では積極的治療を支持する根拠は乏しく、通常は緩和的治療が選択されるとしている 4)。また、狂犬病の治癒を目標とした積極的治療が考慮されるのは、特殊な状況下で、医療者及び本人または家族の希望があり、必要な条件を満たした場合である。積極的治療をすすめる上での条件として以下の点があげられている 4)。

- 1：狂犬病発症前に狂犬病ワクチンが接種されている。
- 2：発症早期の症状（咬傷部位の疼痛・知覚異常など）にとどまっている
- 3：元来健康で、基礎疾患を有さない
- 4：家族が、治療が不成功に終わる可能性が非常に高く、神経学的後遺症を残す可能性を受容できる
- 5：治療を実施する医療機関が、十分な医療スタッフと設備を有する

上記の提言は、ワクチン接種を行わずに救命された 2003 年米国の症例が報告される以前のものであり、「1：狂犬病発症前に狂犬病ワクチンを接種されている。」については、検討の余地はある。しかし、それ以前の救命例は、全例に狂犬病

ワクチンを発症前（曝露前免疫 1 例、曝露後免疫 4 例）に接種しており、発症前のワクチン接種が、発症後の回復に有利となる可能性はある。

WHO の狂犬病専門家会議の検討では、現時点では、各種治療薬の有効性は確立されておらず、狂犬病が確定した時点で、侵襲的治療を回避すべきであるとしている。診断確定後は、緩和的にバルビツール、モルヒネなどで鎮静を図り、気管内挿管、人工呼吸器管理等を行わない方針を示している。新たな治療法を模索するため、本人及び家族の同意のもとに、専門的施設にて実験的治療が試みられる際には、患者への多大な経済的負担は避け、救命しえたとしても重篤な後遺症が残る可能性について家族の承諾が必要であるとしている 5)。

3：狂犬病救命例

2004 年までに、狂犬病発症後に救命されたと報告された症例は 6 例である 5) 17)。(表 1) 感染地は、米国が 3 例と最も多く、性別は男性 3 例、女性 3 例、年齢は 6～45 歳である。感染経路は、動物咬傷 5 例（イヌ 3 例、コウモリ 2 例）、実験室内感染 1 例、5 例はワクチン接種歴を有し、うち 1 例は曝露前免疫を受けていた。後遺症は 5 例に認められ、うち 2 例は高度の障害を残し、救命後数年以内に後遺症を原因として死亡している。

狂犬病救命例には、狂犬病ワクチンの副反応の可能性を否定できない症例が含まれている点や、全症例が狂犬病ウイルス抗体価（特に髄液中抗体価）による診断であり、ウイルスを直接同定した症例がない 5) などの問題点が指摘されている。そのため、すべての救命例が、狂犬病であったかを疑問視する意見もみられる。

上記 6 例以外に、発熱、咬傷部疼痛、感覚障害、不安感、狂水症などの臨床症状から狂犬病と診断され、救命に至った 2 症例が報告されている。しかし、いずれも抗体検査・抗原検査が未実施であるため、狂犬病救命例として公認されていない 18)。

<第1例目> 17) 19)

米国での6歳の男子。左親指をコウモリにかまれる。そのコウモリが実験室内検査より狂犬病であることが判明。受傷4日後より、アヒル胚細胞由来狂犬病ワクチンの接種を開始。

受傷後20日目に発熱、髄膜刺激症状。異常行動も出現し、その後昏睡となる。巣症状、痙攣、循環器・呼吸器合併症も認められた。その後、神経所見は良好な回復を認めた。脳生検は、脳炎に一致した所見を呈した。3か月後の血清中和抗体価は、63,000倍を示し、髄液中の抗体価も高値であった。狂犬病ウイルスは、脳、髄液、髄液のいずれからも検出されなかった。

<第2例目> 17) 34)

アルゼンチンの45歳女性。イヌにより左腕を受傷した。そのイヌは、受傷させた後に神経症状が現われ、4日後に死亡した。受傷10日後より、乳のみマウス脳由来ワクチンの接種を開始した。ワクチンを14日間連日接種した後に、さらに2回の追加接種を行った。受傷21日後（ワクチン接種12日目）、受傷部位に知覚異常が出現し、その範囲は拡大し、疼痛を伴うようになった。受傷後31日目に四肢麻痺と反射亢進のため入院となる。四肢筋力低下、上肢の振戦、小脳症状（協調運動障害、失調など）全身性ミオクロヌス、下肢の反射亢進を認めた。髄液所見は、細胞数5、タンパク0.65g/l。3か月後の血清狂犬病抗体価は640,000倍であり、髄液抗体価も高価を示した。唾液、髄液、角膜のいずれからも、狂犬病ウイルスは分離されなかった。2回の追加接種の後に、急速に神経学的異常が出現し、神経症状の改善に2-3か月を要した。報告では、ほぼ完全に回復したとされているが、詳細な記載はない。本例は、典型的な狂犬病の臨床像と異なり、乳のみマウス脳由来ワクチンによる脳炎の可能性も指摘されている。

<第3例目> 17)

米国の32歳男性。狂犬病ウイルスを扱う研究員であり、1977年にアヒル胚細胞由来狂犬病ワクチンにより曝露前免疫を受けた。発症5か月前の血清中和抗体は、32倍であった。発症2週間前に、エアロゾルによる狂犬病ウイルス（ワクチン株）の曝露を受けた。

初期症状として、倦怠感、頭痛、発熱、悪寒、嘔気を認め、その後間欠的な幻覚を伴う傾眠が現れた。発症6日後に失語、腱反射亢進、原始反射が認められ入院となる。髄液検査は、白血球230/ μ l（95%単核球）、タンパク1.17g/lなどを示した。入院後、症状が悪化し昏睡状態となる。血清中和抗体価は、64000倍へ上昇し、経過中に175,000倍まで上昇した。髄液抗体価の上昇も認めた。皮膚生検、角膜塗抹標本から、狂犬病ウイルスは検出されなかった。発症4か月後、歩行可能となるが、失語、痙攣性麻痺が残存した。本例は、曝露前免疫を受けながらも、狂犬病を発症した最初の症例となった。また、詳細が報告された4例目のエアロゾル感染例である。

<第4例目> 17) 35)

メキシコの9歳男性。顔面をイヌに咬まれた後、創部処置、ペロ細胞狂犬病ワクチン接種が行われた。しかし、抗狂犬病免疫グロブリンは投与されなかった。受傷19日後より発熱、嚥下障害が出現。その後、様々な異常な神経学的所見と、痙攣が出現したが、恐水症や、吸気時の痙攣は認めなかった。入院後、意識状態の悪化を認め、昏睡となり数日間人工呼吸管理を要した。髄液所見は、白血球184/ μ l（単核球65%）を呈した。唾液、皮膚、角膜から狂犬病ウイルスは検出されなかった。血清中和抗体価は受傷39日目に34,800倍と上昇し、髄液抗体も高価を示した。後遺症として、四肢麻痺、視覚障害などを認めた。約4年後に死亡した。

<第5例目> 17) 36)

インドの6歳女性。顔面、手をイヌに咬まれた。咬んだイヌは4日後に死亡した。トリ胚細胞狂犬病ワクチンを0日、3日、7日に接種されるが、創部の処置、免疫グロブリン投与は行われなかった。受傷14日後より、発熱、嚥下障害、幻覚を認めた。ワクチンによる神経障害と考えられ、メ

チルプレドニゾロン投与，ヒト2倍体細胞ワクチン接種が行われた。その後，唾液分泌増加，痙攣が出現し，昏睡状態となった。頭部 MRI は，大脳皮質，基底核，脳幹部に T2 強調像にて高信号領域を認めた。髄液は，多核球優位の細胞数増多を認めた。血清抗体価は発症 110 日目に 31,200 倍 (7,800IU/ml) まで上昇し，髄液抗体価は 18,200 倍 (4,550IU/ml) であった。皮膚生検，角膜からウイルス抗原は検出されなかった。重篤な後遺症が残り，四肢の筋固縮，不随意運動，後弓反張が認められた。2年後に死亡した。

<第6例目> 17) 31)

米国の 15 歳女性。左第 2 指をコウモリに咬まれる。創部の処置は，オキシドールで行われた，その際に医療機関は受診しなかった。約 1 か月後左手の疼痛としびれを自覚し，それが 3 日間続いた後に両側第 6 神経障害による複視，落ち着きのなさ，嘔気，嘔吐が認められた。頭部 MRI は正常であった。症状発現 4 日後に髄液検査を行い，白血球 $23/\mu l$ (リンパ球 93%) とタンパク 50 mg/dl を認めた。その後，発熱，眼振，左上腕振戦，唾液分泌過多が認められた。発症 5 日目に 3 次医療機関へ転送された。再度実施された頭部 MRI では異常を認めなかった。転院初日の血清および髄液の中和抗体はそれぞれ 102 倍，47 倍であった。その後両者ともに上昇を認め，1,183 倍，1,300 倍となった。皮膚，項部，唾液のいずれからもウイルスは検出されなかった。

人工呼吸管理となり，ケタミン，ミダゾラムを投与され，てんかん波抑制のためフェノバルビタールが加えられた。また，リバビリン，アマンタジンを経腸的に投与された。後遺症を残したが改善を認め退院した。退院後もさらに神経症状の改善を認められた。2007 年には，歩行障害，構語障害などが残存するものの，高校生活を卒業し，大学進学試験にて平均以上の点数を得たことが報告された 21)。本例は，発症前にも発症後にも狂犬病ワクチン接種を受けずに救命された初めての症例であった。

<第7例目> 41)

2009 年に米国より髄膜炎から集中治療を要さずに回復した症例で，後に狂犬病が判明した症例が報告された。41)

狂犬病症例集，症例 10-01， 頁参照

<第8例目> 42)

2011 年に MRP に準じた治療により回復した 1 例が報告されている。42)

狂犬病症例集，症例 12-01， 頁参照

<狂犬病救命例の考察>

上記 8 症例は，各種検体より狂犬病ウイルスは検出されず，狂犬病抗体の上昇が確認されたことにより，狂犬病と診断されている。この事実は，遅くとも診断時には狂犬病ウイルスが排除されていることが，良好な転帰に寄与した可能性が示唆される。特に，7 例目においては，集中治療を要さずに症状が改善しており，治療以外の要因が予後に影響することを強く示唆すると思われた。狂犬病ウイルスの早期排除に，ウイルスの変異，曝露ウイルス量，受傷の程度，宿主の免疫応答などの影響が考慮される。狂犬病ウイルスの早期排除に関する因子を今後検討する必要があると思われる。

また，近年の救命例が北米の症例に限られていることから，狂犬病ウイルスの地域性及び由来する動物種による病原性の変化が，予後に影響している可能性も考慮される。

4：狂犬病の合併症とその治療

これまでの症例の蓄積により，狂犬病の臨床経過が明らかになってきている。集中治療により生存期間の延長した症例が増加し，経過中に代謝系，循環器系，呼吸器系などの多彩な合併症が出現することが確認された 25)。

6 例目の救命例の治療を行ったウイソコンシン大学により，狂犬病患者に対する治療指針が示され，Milwaukee rabies protocol (MRP) として公開さ

れている 28)31)38)。

MRP には、これまでの症例報告から、合併症とその発病日、推奨される治療が示されている。これらの治療は、特異的な治療により治癒を目指すことが前提であり、気管内挿管、人工呼吸管理、心臓ペースメーカーなどの侵襲的処置が含まれている。治療方針に統一された見解がない現状では、合併症への対応についても議論が分かれる。(表 2)

5: 狂犬病に対する特異的治療

これまで、狂犬病に対する特異的治療が検討されているが、実験室レベルでの有効性を示した薬剤はあるが、ヒト狂犬病の治療において効果の再現性が示されたものはない。前述したウイコンシン大学を中心としたグループが特異的治療を積極的に行っており、MRP に特異的治療が述べられている 30)。

<ケタミン>

ケタミンは、非競合性 N-methyl-d-aspartate (NMDA) 受容体阻害剤であり、一般的に臨床では、解離性麻酔薬として、麻酔科領域で使用されている薬剤である。

感染ラット神経細胞において、ケタミンを作用させることにより、狂犬病ウイルスの核タンパクおよび糖タンパクの合成抑制が確認したとの報告がみられた 8)。

しかし、同様の感染神経細胞を用いた実験において、ケタミンに神経保護作用は認めなかったとの報告もあり、結果は一定していない。マウスの脳内に狂犬病ウイルスに接種した実験系では、感染した神経細胞数、発現した狂犬病ウイルス量、及び死亡率に有意差を認めなかった 9)。

<リバビリン>

リバビリンは、1970 年代に合成されたプリンヌクレオシドアナログであり、これまでに、C 型肝炎ウイルスをはじめとして、広範なウイルス活性を有することが知られている 27)。

リバビリンは、狂犬病にも応用され、本剤単独で投与された例があるが、臨床的な効果は認めなかった 11)。

MRP では、免疫応答を抑制する可能性から、その使用が禁忌とされている 38)。

<インターフェロン・アルファ>

狂犬病患者の体液および脳組織のインターフェロンが低値であることから、高容量のインターフェロンが治療に有望との報告 12) や、感染したサルにおいて、インターフェロン投与群で生存率上昇を認めた報告がある 10)。

しかし、Warrell らは、ヒト狂犬病 3 例にインターフェロンを投与したが、いずれも 2 週間以内に死亡し、有効性を見出し得なかったことを報告している 11)。

<抗狂犬病免疫グロブリン>

これまでに、狂犬病発症例に対して、狂犬病ウイルスの早期の排除を目的に、抗狂犬病免疫グロブリン (RIG) を試みられている。しかし、通常免疫グロブリンは血液脳関門を通過できないため 14)、投与後に狂犬病患者の中枢神経系にどの程度移行し、効果を発揮するのか不明である。また、髄腔内投与の安全性、有効性も明らかではない 13)。

ウマ抗狂犬病免疫グロブリン (ERIG) 髄腔内投与を実施した症例では、生存期間延長を認めたが、救命には至らなかった 1)。

曝露前・曝露後免疫を行わず脳炎型狂犬病を発症し、ヒト抗狂犬病免疫グロブリン (HRIG) が投与された症例では、急速に四肢麻痺出現し、発症 15 日目に死亡したことが報告された 14)。

このことは、発症後の抗狂犬病免疫グロブリンの投与が狂犬病をむしろ悪化させる可能性を示唆している。

<狂犬病ワクチン>

液性免疫および細胞性免疫の誘導を目的として、筋肉注射による狂犬病ワクチン接種が行われているが、明らかな効果は認められていない 2)。

通常の接種では、抗体検出までに 1 週間あるい

はそれ以上の期間を要するため、複数個所の皮下接種を考慮すべきとの意見がみられる。しかし、このような強化したワクチン接種の有効性について、一致した見解は得られていない4)。

<副腎皮質ステロイド>

狂犬病を感染させたマウスに対してステロイドを使用したところ、死亡率の上昇と潜伏期の短縮が認められている。このため、ヒト狂犬病への使用は、副腎不全を合併している例などを除いて原則禁忌と考えられている20)。

< Milwaukee rabies protocol (MRP) >

これまでに述べたように、人工呼吸管理を含めた全身管理に加え、上記の薬剤を含んだ様々な治療が試みられているが、多くの症例は救命に至っていない26)。

2003年米国での救命例では、人工呼吸管理に加え、ケタミン、ミダゾラム、フェノバルビタールにより、神経保護、けいれん波抑制や、自律神経系の抑制を図り、抗ウイルス剤としてリバビリン、アマンタジンを経腸投与された。これを基に、MRPが作成された。MRPの概要は、支持療法、神経保護と治療的昏睡、特異的抗ウイルス療法、免疫調整、治療期間の項目よりなっており、各項目に関する治療についての見解及び実施の可否が示されている。

MRPは現在も検討が加えられており、2007年9月に、version2.1示され、2009年6月にVersion3.1が公開された31) 30)。

Version3.1の主な変更として、tetrahydrobiopterine (BH4)の適応の変更、昏睡療法に関する薬剤の推奨、脳血管痙縮に対するカルシウム拮抗薬の使用、の3点があげられる。Version2.1では、神経伝達物質に関連する酵素に必須とされるBH4の投与が推奨されていたが、Version3.1では、低血圧などが出現する例に適応が限定された。昏睡療法は、ケタミン、ベンゾジアゼピン系薬剤、アマンタジンが推奨されている。バルビツール酸は、リンパ球減少を惹起する可能

性により、必要時のみの使用となった。また、リバビリンの使用は、患者の免疫応答を抑制し、臨床症状を悪化させる可能性から禁忌となった。脳血管痙縮を認める患者に予防的に、血管拡張薬であるカルシウム拮抗薬(Nimodipine 国内未承認薬)の投与が推奨されている。

前回の変更に加えて、治療は細部にわたり指示されている。MRP version3.1の要点について、表3に示した。

2012年9月に、Version 4.0が示されている43)。Version 4.0は、従来のMRPと異なり、これまで相当の割合を占めていた、狂犬病治療の理論に関する記載が大きく削られたのと対照的に、治療、全身管理に関する記載がより詳細に記されており、患者に対する隔離の解除基準も触れている。これまで治療例における臨床的な知見の集積を反映し、実際の臨床で使用されることを強く意識された構成へと変更されている。なお、早期のMRPにて、治療に有用とされたBH4の補充治療は、今回の改訂による推奨されず臓器における血管自動調節機能のマーカーとして位置付けられている。また、途上国においても、頭部外傷や破傷風が治療可能である医療機関では、MRPによる治療が可能であると明示されている。途上国における治療可能な施設基準の概略を示すことで、MRPの実施を広く促す意図があると思われる。Version 4.0の要点は、表4に記載した。

初期のプロトコールに準じた治療の結果についてみると、33歳インド人の狂犬病症例では、入院8日目に死亡し29)、2006年の米国の2症例も死の転帰をとった24)。

2010年1月時点での、ウイスコンシン大学の治療チームに登録された20症例の中で、先に示した詳細不明である狂犬病救命例の2例が生存例とされており、治療の再現性には疑問が残った38)39)40)。

2012年10月までに、MRPに30例が登録され、更に2例の生存例が報告され、現在までに4例の生存が報告されている37)。

これまでの経緯から、MRPの理論的根拠が明

らかでなく、更なる実験室レベルでの研究の蓄積が必要との批判的意見は少なくない 29)。また、MRP が理論のみに基づく点も多いことから、有用性の評価には、症例の蓄積が必要である。

先にも述べたが、狂犬病救命例には、早期のウイルス排除など要因が予後に影響している可能性があり、治療法が有効であったのか、宿主および狂犬病ウイルスに関わる因子が影響しているかは明らかではない。少なくとも、現時点で MRP の有効性が確立していると考えるのは早計である。

6：狂犬病の院内感染対策

狂犬病の院内感染対策について、これまでに示された文献は少なく、2004 年の WHO における専門家の検討で示されたものを以下に示した 32) 33)。近年改訂された MRP において、暫定的な患者隔離の解除基準が示されており 43)、併せて記載した。

要点については、表 4 に記した。

狂犬病患者の治療・看護にあたり、医療スタッフだけでなく、報道機関や一般住民の不安を惹起する可能性がある。他の多くの細菌やウイルスと比べて、感染リスクは高くないが、医療スタッフには、ガウン、ゴーグル、マスク、グローブ (Personal protective equipment PPE) の着用が求められる。特に、気管内挿管、吸引の実施時に、適切な PPE 着用が重要である。ウイルスは、血液中には存在せず、唾液、髄液、尿とある組織内にもみ間欠的に出現する。

感染のリスクがあると考えられる医療スタッフに対しては、十分に調査した上で、狂犬病曝露前免疫が考慮される。他の感染症と同様に、狂犬病患者をケアする際は、適切な感染対策を徹底するように、医療スタッフの意識を高めることが重要である。

<文献>

- 1) Richard W. Emmons, et al. A case of human rabies with prolonged survival. Intervirology. 1973; 1: 60-72

狂犬病患者を診療する特別な医療機関では、狂犬病患者にかかわる医療スタッフは、狂犬病曝露前免疫を行うべきである。ある医療機関では、狂犬病曝露後免疫を、組織培養狂犬病ワクチンを用いて 0,3,7,14 日と短縮したスケジュールで行っている。

生検や剖検などにおける、脳、脊髄の不用意な取り扱い（電気のこぎり、ドリルなどを用いた生検）は感染の危険性がある。そのため、このような操作では、ゴーグルや呼吸器防護具を用いるべきである。組織や体液は、結核や肝炎などの他の感染症と同様に廃棄しなければならない。一般的に、狂犬病で死亡したヒトからの感染の危険性は低い。血液にはウイルスは含まれないが、中枢神経系、唾液腺、筋肉になどの多くの組織にウイルスが存在する。また、唾液や尿にも存在しうる。遺体に防腐処置を施すことは勧められない。不注意な局所解剖（ネクロプシー）の実施は、粘膜への曝露や、エアロゾルの吸入を招く可能性があり、ガウン、フェイスマスク、ゴーグル、厚い手袋などの PPE 着用により、感染を防御しうる。使用した器具は、オートクレーブまたは煮沸消毒が必要である。遺体は、早期に火葬または埋葬されることが勧められる。

2012 年に改訂された MRP にて、狂犬病患者に対する隔離解除基準が示されており、血清中和抗体が、RFFIT 法、FAVN 法、あるいはそれ以外の方法で 0.5IU/mL 以上と確認され、唾液中の RT-PCR が 3 回陰性となった場合に、隔離の解除が可能としている。これまで、ヒト-ヒト感染は明らかとなっておらず、患者から医療従事者への感染の可能性は極めて低いと推定されるが、上記の基準は二次感染対策の一つの指針になると思われる。

- 2) SL Cohen, et al. A case of rabies in man: some problem in diagnosis and management. *BMJ*. 1976; 1: 1041-42.
- 3) Gode GR , et al. Intensive care in rabies therapy. *Lancet* 1976; 2: 6-8
- 4) Alan C, et al. Management of rabies in humans. *Clinical Infectious Diseases*.2003; 36:60-3.
- 5) WHO expert consultation on rabies first report 2004. Management of rabies patients before and after death.
- 6) MJ Warrell, et al. Failure of interferon alfa and tribavirin in rabies encephalitis. *BMJ* 1989; 299: 830-3.
- 7) Porter RH, et al. Regional variations in the pharmacology of NMDA receptor channel blockers: implications for therapeutic potential. *J Neurochem* 1995; 64: 614-623.
- 8) Brian Paul Lockhart, et al. Inhibition of rabies virus transcription in rat cortical neurons with the dissociative anesthetic ketamine. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*. 1992; 36:1750-1755.
- 9) Simno C. Weli, et al. Rabies virus infection primary nerronal cultures and adult mice: failure to demonstrate evidence of exocitotoxicity. *Journal of Virology*, 2006; 10270-10273
- 10) J. Hilfenhaus, et al. Effect of administrated human interferon on experimental rabies in monkeys. *Infection and immunity*, 1975; 1156-8
- 11) MJ Warrell, et al. Failure of interferon alfa and tribavirin in rabies encephalitis. *BMJ* 1989; 299: 830-3.
- 12) Merigan TC, et al. Human leukocyte interferon administration to patients with symptomatic and suspected rabies. *Ann neuro*. 1984; 16: 82-7.
- 13) Alan C, et al. Management of rabies in humans. *Clinical Infectious Diseases*.2003; 36:60-3.
- 14) Hemachudha T, et al. Paralytic complications following intravenous rabies immune globulin treatment in a patient with furious rabies. *Int J Infect Dis* 2003; 7: 76-77
- 15) GR Gode, et al. Treatment of 54 clinically diagnosed rabies patients with two survivals
Indian J Med Res. 1988; 88: 564-566
- 16) Madhusudana SM, et al. In vitro inactivation of the rabies virus by ascorbic acid. *Int J Infect dis*. 2004; 8: 21-5
- 17) Alan C. Jackson. Human diseases. Rabies 2nd edition. pp309-340
- 18) GR Gode, et al. Treatment of 54 clinically diagnosed rabies patients with two survivals. *Indian J Med Res*. 1988; 88: 564-566
- 19) Michael A. W. Hattwick, et al. Recovery from rabies. *Annals of Internal Medicine*. 1972; 76: 931-942.
- 20) Enright JB, et al. The effects of corticosteroids on rabies in mice. *Can J Microbiolo* 1970; 16: 667-75.
- 21) William T, et al. Long-term follow-up after treatment of rabies by induction of coma.
N Engl J Med. 2007; 357: 945-946.
- 22) Manuel J, et al. Failure to thrive , wasting syndrome, and immunodeficiency in rabies: a hypophyseal/ hypothalamic/ thymic axis effect of rabies virus. *Reviews of infectious diseases*. 1988; 10:S710-725.
- 23) S L Cohen, et al. A case of rabies in man: some problems in diagnosis and management. *British Medical Journal*.1976; 1: 1041-42.
- 24) Human rabies—Indiana and California, 2006. *MMWR* 2006; 56: 361-365.
- 25) Dilip R. et al. Human rabies. *Am J Dis Child*. 1974; 127: 862-869
- 26) C.L. Dolman, et al. Massive necrosis of the brain in rabies. *Can J Neurol Sci*. 1987; 14: 162-16
- 27) JohnsonY, et al. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection.
- 28) Milwaukee rabies protocol Version1.1 The Medical College of Wisconsin.

- 29) Hemachudha T, et al. Failure of therapeutic coma and ketamine for therapy of human rabies. *J Neurovirol.* 2006; 12: 407-9
- 30) Milwaukee rabies protocol Version 2.1 The Medical College of Wisconsin.
- 31) Willoughby RE, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2508-2514.
- 32) WHO expert consultation on rabies first report 2004. Management of rabies patients before and after death. 4.3 Recommendations for safe clinical management of rabies patients
- 33) WHO expert consultation on rabies first report 2004. Management of rabies patients before and after death. 4.4 Postmortem management of bodies of patients that have died of rabies
- 34) Porras C, et al. Recovery from rabies in man. *Ann Intern Med.* 1976; 85: 44-8.
- 35) Alvarez L, et al. Partial recovery from rabies in a nine-year-old boy. *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13: 1154-5.
- 36) Madhusudana SN, et al. Partial recovery from rabies in a six-year-old girl. *Int J Infect Dis.* 2002; 6: 85-6.
- 37) Children's Hospital of Wisconsin
<http://www.chw.org/display/PPF/DocID/33223/Nav/1/router.asp>
- 38) Milwaukee rabies protocol version 3.1
http://www.chw.org/display/displayFile.asp?docid=33223&filename=/Groups/Rabies/Milwaukee_rabies_protocol.pdf
- 39) Robert C. et al. human rabies encephalitis following bat exposure: failure of therapeutic coma. *CMAJ.* 2008; 178: 557-561.
- 40) Pieter-Paul AM, et al. Fatal human rabies due to Duvenhage virus from a bat in Kenya: Failure of treatment with coma-induction, ketamine, and antiviral drugs. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009 ;3:e428.
- 41) Presumptive abortive human rabies- Texas, 2009. *MMWR* 2010; 59: 185-190.
- 42) Recovery of a patient from clinical rabies- California, 2011; 61: 61-34
- 43) Milwaukee Protocol, version 4.0 (updated 9/13/2012)
http://www.chw.org/display/displayFile.asp?docid=33223&filename=/Groups/Rabies/Milwaukee_rabies_protocol.pdf

表 1 < 狂犬病救命例 > (17) (41) (42)

感染地	年代	性別	年齢	感染経路	ワクチン接種	後遺症
米国	1970	男	6	コウモリ咬傷	曝露後免疫	なし
アルゼンチン	1972	女	45	イヌ咬傷	曝露前免疫	軽度
米国	1977	男	32	実験室内感染	曝露前免疫	あり
メキシコ	1992	男	9	イヌ咬傷	曝露後免疫	高度
インド	2000	女	6	イヌ咬傷	曝露後免疫	高度
米国	2004	女	15	コウモリ咬傷	なし	軽度～中等度
米国	2009	女	17	コウモリ咬傷	なし	なし
米国	2011	女	8	不明	なし	なし

症例 4 : 4 年以内に死亡

症例 5 : 約 2 年後に死亡

表 2 < 病期別にみた合併症とその治療 > (38)

注) Milwaukee rabies protocol (MRP) version 3.1 による記載であり、国際的な標準治療として合意を得ているものではない。また、MRP による救命例の報告はあるが、その詳細は不明であり、治療効果の再現性は確認されていない。

また、推奨される治療については、MRB version 4.0 にて変更が加えられている。ハイドロキシビオプテリン (BH4) の補充は、version 4.0 では、削除されている。

合併症	発病日	推奨される治療
急性期	1-6	
恐水症および痙攣による脱水	1	生理食塩水・等張液を用いた補液 Vasopressor 及び BH4 投与
SIADH (時に尿崩症へ移行)	1-5	自由水の制限, 頭蓋内圧のモニタリング ナトリウム濃度の調整
発熱	1-10	39.5 度まで許容される 室温の調整
自律神経系の不安定性: 頻脈, 上室性頻脈	1-4	鎮静・麻酔深度の強化; 短時間作用性 β 遮断薬; ヘモグロビンの維持 > 10mg/dl, 中心静脈圧の管理, 心臓超音波検査の実施
自律神経系の不安定性: 徐脈, 心拍停止 ペースメーカーの必要, 完全房室ブロック	4	鎮静・麻酔深度の強化, 経静脈的ペースメーカー, アトロピン, 適切な輸液負荷, 動脈血酸素化及び軽度の高二酸化炭素血を目標とした人工呼吸管理
血圧変動 (痙攣に関連)	1	鎮静・麻酔深度の強化 輸液管理 BH4 の補充
唾液過剰分泌 (最大 1.5l/日)	1-6	気管内挿管, 気管切開

呼吸不全（無呼吸または非特異的肺機能障害）		気管内挿管，気管切開
腸閉塞	1-8	経鼻経腸栄養チューブ，経口薬剤，経腸栄養
排尿障害	4	尿道カテーテル留置
痙攣	1-4	鎮静，麻酔，の調整 気管内挿管を考慮 気管の刺激を避ける（リドカインを使用）
部分てんかん	1-4, 15	経頭蓋骨脳血管ドップラー 発作時に脳波測定 抗てんかん薬
進行期	7-14	
尿崩症（5-15L/日）	4-14	尿管留置カテーテル 塩分喪失の除外 経頭蓋骨脳血管ドップラー・頭部 CT Vasopressor
全身性弛緩性麻痺	発症 4-8 日 症状の完成 10-14 日まで	人工呼吸管理，拘縮予防のための理学療法 褥瘡予防を目的とした頻回の体位変換，予防的ヘパリン投与
副腎不全	5	
頭蓋内圧の上昇	5-21	脳室内ドレナージ及び近赤外線分光光度計によるモニタリング
体温変動	11 - 12	室温の調整
徐脈，心停止； 電氣的ペースメーキング 完全房室ブロック	7 - 27	人工呼吸器の確認，系静脈的ペースメーカー 鎮静の強化，気管への刺激を避ける， アトロピン，ヘモプロビンの維持 (>10 mg%)， 適切な輸液負荷，動脈血酸素化及び軽度の 高二酸化炭素血を目標とした人工呼吸管理
中心静脈圧の上昇	5-21	
昏睡	11-12	
全般性脳血管痙攣（タイプ 1）	6-10	Minodipine 投与 経頭蓋骨脳血管ドップラー
結膜の紅潮	6-10	
脳圧上昇	6-11	脳圧のモニタリング 脳室ドレナージ 治療的腰椎穿刺
成長ホルモンの機能低下 22)	ヒトでの記載 はない	
脳死に類似した症状（重度の脳症+完全	7-12, 20	支持療法を継続

な神経根症)		
狂犬病抗体の出現	7-12	連日または隔日の血清抗体測定 連日または隔日の唾液中ウイルス測定
亜急性脳浮腫	10-33	頭部 CT・MRI ナトリウム濃度の調整
塩類喪失	10-33	利尿剤投与を避ける 血清及び尿中のナトリウム及び尿酸測定 必要に応じナトリウム補充
甲状腺機能低下症	7-21	
徐脈・心停止 ペーシングの必要性 完全房室ブロック	7-27	ヘモグロビンを 10mg %以上に維持 鎮静を強化 経静脈的ペースメーカー 狂犬病抗体測定
脱神経 感覚及び運動	11-12	
体温変動	11-12	室温調整 人工呼吸菌の温度管理
昏睡	11-12	経頭蓋ドップラー超音波 緊急 CT ± CT 血管造影
全般的脳血管痙縮 (タイプ 2)	12-17	Minodipine 投与 脳圧管理 血清抗狂犬病抗体測定 腰椎穿刺
皮膚の紅潮, 蕁麻疹様皮疹	12-25	血清狂犬病抗体価測定 皮膚生検
終末期	14-19	
心筋炎, 顕著な左室駆出率の低下	6-21	頭部 MRI, CT などによる脳浮腫の除外
低血圧	7-24	心臓超音波検査 血管作動薬 BH4 投与
皮質活動の欠如 (脳波)	14-24	経頭蓋ドップラー超音波 緊急 CT ± CT 血管造影
上大静脈血栓	22	ヘパリン 弾性ストッキング

表 3 MRP Version3.1 の要点

<支持療法>

・カテコラミン性神経伝達物質の生成に必要な tetrahydrobiopterin (BH4) の補充は, 全例には行わず, 低血圧, 脳血管痙縮などが認められる際に使用される。

- ・全身管理における麻酔深度の調整
- ・脳死の診断基準を当てはめることはできず、鑑別に脳生検、脳血流測定を要する
- ・脳血管痙縮予防のため、カルシウム拮抗薬（Nimodipine 国内未承認薬）を使用する。

<神経保護>

- ・神経保護は、主にベンゾジアゼピン、ケタミン、アマンタジンにより行われる
- ・フェノバルビタールは、神経障害の惹起、免疫応答を抑制する懸念があり、全例には投与せず、必要時のみに使用する。

<抗ウイルス療法>

- ・狂犬病ウイルスのクリアランスは生体の免疫反応により行われる
- ・発症後の抗狂犬病免疫グロブリン、狂犬病ワクチンの投与は、免疫を修飾し病勢を悪化させる可能性があり禁忌とする
- ・リバビリンの効果は不明であり、溶血性貧血などの副作用を有することや、免疫応答を抑制し臨床症状を悪化させる可能から、禁忌とされた。

表 4 MRP Version 4.0 の要点 (43)

プロトコール

1：狂犬病患者に、狂犬病ワクチン及び狂犬病免疫グロブリンを投与しない。

- ・狂犬病免疫グロブリンは、生存のため必須となる髄液中の狂犬病抗体の産生を遅らせる。
- ・限られたエビデンスは、コウモリ狂犬病における狂犬病ワクチン接種が生存に不利益であることを示している。
- ・疫学的に予後が不良である狂犬病患者に対して、ウイルスに対する副次的効果へのエビデンスから、βインターフェロンを投与している。特に、中枢神経系での反応が乏しいことが多いイヌ狂犬病に対して考慮される。血清学的反応が成熟するまでの更なる一週間の猶予を得るために実施される。

2：患者の隔離を継続

- ・検査により証明されたヒト-ヒト感染は、臓器移植以外に証明されていない。
- ・血清中和抗体が、RFFIT 法、FAVN 法、あるいはそれ以外の方法で 0.5IU/mL 以上に上昇した状態で、唾液中の RT-PCR が 3 回陰性となった場合に、隔離を解除することができる。

3：検査にて確定した狂犬病患者を、頭蓋内圧モニタリングを含む集中治療が可能な医療機関へ搬送する。

- ・頭部外傷あるいは破傷風の管理が可能であれば、途上国における医療機関で狂犬病への対応は可能である。
- ・治療には、狂犬病の検査が可能な基準測定施設とリハビリテーション施設の利用が必要である。

4：中心静脈カテーテル、尿道留置カテーテル、経鼻胃管を挿入する。経鼻空腸チューブの使用が、腸閉塞が狂犬病により出現する短期間（5日間）の栄養に推奨される。

5：正常な血糖値を維持するために、十分な経腸、経静脈的栄養とともに低用量のインスリン投与（1U/時 成人）を行う。

- ・狂犬病の合併症と、髄液における糖新生とケトン産生の生化学マーカーが関連する。
- ・インスリンが高用量ベンゾジアゼピン系鎮静剤に含まれるプロピレングリコール（安定剤）に関連したアルコール代謝産物及び乳酸アシドーシスを最小限に抑えるかもしれない。

6: 体液量と血清ナトリウム濃度 (Na > 145mEq/L) を保つ

- ・入院後 5 日間に塩類喪失が生じるため、初期の 2 週間は等張液の使用が強く推奨される。
- ・血清ナトリウム濃度を正常に保つために、初期の 2 週間は鉍質コルチコイド (小児 100mcg-成人 200mcg) を投与する。さもないと、高張食塩水を投与しても、塩類喪失のコントロールが困難な場合がある。
- ・入院後 6-8 日及び 13-15 日に、脳動脈の痙縮に伴って、通常とは異なるタイプの脳浮腫が出現することがある。低ナトリウム血症に起因する脳浮腫は、この経過を更に悪化させる。

7: 通常のパラメータを用いて呼吸管理を行う。狂犬病患者において、血中二酸化炭素濃度の変化に対する反応性は保たれている。

- ・ヒト狂犬病患者において、繰り返し測定されたテトラヒドロキシビオプテリン (BH4) の不足は、血圧下限値に関する血流自動調節機能の停止が予測される。これは、中等度の肺高血圧症に關与する可能性がある。

8: 致死的な自律神経障害 (狂犬病患者の 20 %) を防ぐ。入院第 1 週は、積極的な鎮静が不可欠である。

- ・時に実施される神経学的診察も含め、刺激は最小限にとどめる。
- ・入院当初の 1 週間は、致死的な自律神経障害を予防するためケタミン 0.5-1.0mg/kg/h の投与が推奨される。狂犬病患者では、診断時から NMDA 受容体の刺激性作用体であるキノリン酸が高濃度に存在している。ケタミンは、これに拮抗する作用がある。
- ・ケタミンは、ベンゾジアゼピン系薬剤 (典型的には、ベンゾジアゼピン) とともに用いることで最もよくバランスが維持され、気管内吸引や体位変換時の血管反応性を十分に抑制できる。
- ・鎮静は、入院 7 日後より徐々に解除されるべきである。迷走神経は、この時点では既に機能を失っており、アトロピンも無効となっている。
- ・プロポフォールは相対的禁忌となる。プロポフォールは過鎮静を生じやすく、長期の使用により髄液中の乳酸アシドーシスを悪化させる可能性がある。
- ・バルビツール酸は免疫抑制作用を有するため、狂犬病ウイルスの除去に有効な免疫応答 (抗体価 血液 0.5IU/mL, 髄液 1.0IU/mL) が得られるまでは、禁忌である。
- ・オピオイドや中枢性 α アドレナリン作用薬については、使用経験が乏しい。
- ・鎮静の監視は、脳波または BIS (Bispectral index) モニターにて行うことができる。我々は、バーストサプレッションまで鎮静を行うことを推奨しない。脳波が抑制される場合には、一時的に鎮静を控える。

9: アマンタジンは最初のプロトコールから含まれており、投与を行う。

- ・ヒト狂犬病において、髄液中の高濃度のキノリン酸の存在が証明されており、NMDA グルタミン酸受容体作用体となっている。アマンタジンは、この機序に対する神経保護作用がある。

10: リバビリンは、免疫抑制作用を有することから、もはや推奨されない。

11: 血管攣縮と臨床経過の悪化は入院後 6-8 日と 13-15 日に規則的に出現する。

- ・上記は、経頭蓋ドップラー法で有効なモニタリングされ、脳波または BIS モニターでも明らかにすることができる
- ・血管攣縮の予防に、ニモジピン (カルシウム拮抗薬 日本国内では未承認) の半量から全量投与が勧められる。
- ・ビタミン C (小児 250mg/日, 成人 500mg/日, 静注または経腸)
- ・使用可能ならば、サプロプテリン (5mg/kg/日 経腸) と L-アルギニン (0.5g/kg/日 経静脈または経

腸)が、ニモジピンより優先して用いられる。

12: 深部静脈血栓症の予防が推奨される。

13: 褥瘡への注意が求められる。

14: 全体的な目標

- ・ 頭部をベッドより 30 度上げた位置に維持
- ・ 平均動脈圧 > 80mmHg (成人)
- ・ 中心静脈圧 8-12mmHg
- ・ 酸素飽和度 > 94%
- ・ 血中二酸化炭素分圧 35-40mmHg
- ・ ヘモグロビン > 10mg%
- ・ 血清ナトリウム濃度 140-150mEq/L
- ・ 血清グルコース濃度 70-110mg% 低用量インスリン投与の使用下
- ・ 尿量の確保 >0.5cc/kg/時 (補液とともに) 入院第 5 病日にみられる塩類喪失の急速な進行と第 2 週以降に出現する尿崩症の可能性から、利尿剤の投与は避ける

15: 深部体温を 35-37 °C に維持する。患者体温は環境の温度に依存する。

- ・ 解熱剤は一般に狂犬病には無効である

•

表 5 狂犬病治療における院内感染対策 (32) (33) (43)

- ・ 狂犬病患者の診療・看護に直接関わる場合には、ガウン、ゴーグル、マスク、グローブ (Personal protective equipment PPE) の着用を要する
- ・ 感染リスクのある医療スタッフに対して、曝露前免疫の実施を考慮
- ・ 剖検、生検、局所解剖を実施する際は、適切な PPE の着用を要する
- ・ 汚染された器具は、高圧滅菌消毒または煮沸消毒を要する
- ・ 遺体は防腐処置を行わず、早期に火葬または埋葬する
- ・ 狂犬病患者の隔離解除基準: 血清中和抗体が、RFFIT 法, FAVN 法, あるいはそれ以外の方法で 0.5IU/mL 以上に上昇した状態で、唾液中の RT-PCR が 3 回陰性となった場合に、隔離を解除できる。