

に生命維持を中止し、入院 27 日目、患者は死亡した。狂犬病ウイルス抗原は、死後に採取された脳組織において検出された。

疫学的調査。CDHS は患者が発症したサンウォーキン郡と小児科病院のあるアラメダ郡の保健所に対し、確認された接触者において、患者に対する曝露を確認し、狂犬病 PEP の必要性を評価するための狂犬病評価ツール(曝露状況ごとに異なる)を配布した。家族 13 人は全員、患者と飲食物を分け合っており、患者の唾液に接触したと報告したことから、曝露の可能性があると確認され、PEP を受けた。家庭医の診療所の職員 3 名および緊急搬送スタッフの 2 名はいずれも PEP が必要とは評価されなかった。サンウォーキン郡の病院の医療従事者は聞き取りを受け、22 名中 8 名が唾液への接触の可能性があるため、PEP の接種を選択した。サンウォーキン郡ではこれ以上の介入策は必要とは考えられていない。アラメダ郡の小児科でも 24 人の医療従事者が聞き取り調査を受けた。3 名は粘膜または保護されていない皮膚創傷への患者の唾液の曝露の可能性があり、PEP 接種を受けた。

#### 編集部注:

2000 年から 2006 年の間、米国で報告された 24 例のヒト狂犬病症例のうち、合計 19 例は、国内で感染している。本報告書に記述されたインディアナ州の患者におけるコウモリへの曝露歴や特定のコウモリ狂犬病ウイルス変異株の同定から、国内での狂犬病感染がコウモリ咬傷によることが裏付けられた。対照的に、本報告書で記述されたカリフォルニア州の患者におけるイヌ咬傷歴は、米国に移住する数年前の出来事では

あったが、フィリピンでの狂犬病罹患を示唆している。これはフィリピンで確認される特定のイヌ型狂犬病ウイルス変異株の分離および同定により裏付けられた。狂犬病の典型的な潜伏期間は曝露後 1～3 ヶ月間であるが、より長期の潜伏期も記録されている。

ヒト狂犬病は、創部の適切なケアを行い、臨床症状の発現前にヒト狂犬病免疫グロブリンおよび狂犬病ワクチンを適切に投与することにより、予防することが可能である。狂犬病ウイルス感染が疑われる動物による咬傷または擦過傷、および粘膜を通じてウイルスに曝露した場合は全て、PEP が推奨される。

インディアナ州およびカリフォルニア州では介入策の一環として 27 人の医療従事者が PEP を受けた。過去の報告に、狂犬病患者との接触者への PEP 投与について記述されている。狂犬病患者の治療にあたった医療従事者においては、粘膜や開放創に対し患者由来の感染性の体液もしくは組織(例:唾液、涙液、脳脊髄液、神経学的組織)の曝露があった場合、PEP の適応となる。標準的な感染制御のための予防策遵守により、医療従事者の狂犬病曝露の危険は最小限に抑えられる。

2004 年、曝露前のワクチン接種も狂犬病曝露後予防も受けていなかった狂犬病患者の初めての生存例がウィスコンシン州で報告された。この患者は、薬物による昏睡の誘導および抗ウイルス薬の投与を含む集中的な治療プロトコールを受けた。しかし、特定の試験的投与法の効果は評価されておらず、ヒト狂犬病の発症後に有効性が証明されている治療法はない。

通常、狂犬病はヒトにおいては致命的な疾患である。ウィスコンシン狂犬病治療プロトコルの使用を検討するためには、狂犬病を出来るだけ早期に診断しなくてはならないが、そのためには、狂犬病に関する医療従事者の臨床的な認識を高める必要がある。全ての原因不明の急性、急速進行性のウイルス性脳炎の鑑別診断にあたり、狂犬病を考慮しなくてはならない。狂犬病の初期の徴候・症状は非特異的であるが、動物咬傷の既往あるいは狂犬病常在国への渡航歴に、知覚異常、過流涎、嚥下困難、恐水病または空気恐怖症、行動変化、あるいは突然の自律神経不安定性が加わった場合は、狂犬病が強く疑われる。狂犬病ウイルス感染を迅速に診断することにより、患者の治療のためにも有益であり、また、接触者の適切な予防策が可能となる。狂犬病への意識を高め、衛生教育を改善し、診断検査を拡大し、狂犬病の予防、管理、治療を改善するためには、現在の対応策に加え、新たな国家的、そして国際的な介入措置が必要と考えられる。

\*) 患者は完全に回復した。

\*\*）治験薬の緊急使用についての詳細情報は

<http://www.fda.gov/cder/about/smallbiz/faq.htm>にて入手できる。

\*\*\*）ウィスコンシン医科大学狂犬病治療プロトコル。<http://www.mcw.edu/rabies>にて入手できる。

#### 文献 2006-1

ヒト狂犬病症例：ミシシッピー州、2005年(CDC MMWR 2006；55：207-208)

2005年9月27日、ミシシッピー州在住の健康な10歳男児が脳炎のため死亡し、後

から狂犬病が原因と考えられた。本報告は、患者の臨床経過およびその後の疫学的調査の概要である。調査の結果、狂犬病の感染源は自宅でのコウモリ曝露と考えられた。本調査の結果から、コウモリとの直接接触による狂犬病のリスクを認識し、曝露時には迅速に医療機関を受診することの重要性が示された。

#### 症例報告

2005年9月11日、男児は発熱および頭痛があった。9月13日、102.4°F(39.1°C)の発熱のため小児科医を受診し、患者が「頭皮がかゆい」と表現した症状が報告された。ウイルス疾患と診断され、症状が悪化した場合はまた来るよう指示された。9月15日の早朝、患者は進行中の熱性疾患のため現地病院の救急病棟に搬送された。臨床検査、胸部X線の結果は正常範囲内で、患者は自宅に帰された。

臨床徴候は1日中悪化し、同日夜、発熱、不眠症、尿意切迫、頭皮右側および右腕の知覚異常、嚥下困難、失見当、運動失調のため救急病棟に来院した。脳炎の疑いのため病院に入院。病歴から、ダニ咬傷は報告されておらず、家庭のペット以外の動物との接触もなかった。

入院時、100.0°F(37.8°C)の発熱があり、白血球数12,200/ $\mu$ L(正常値：4,800-13,500/ $\mu$ L)であった。脳脊髄液の分析で、白血球数226/ $\mu$ L(正常値：0-5/ $\mu$ L)、蛋白質濃度79mg/dL(正常値：12-60mg/dL)、グルコース濃度69mg/dL(正常値：45-75mg/dL)。西ナイル脳炎、セントルイス脳炎、ラクロス脳炎、東部ウマ脳脊髄炎(EEE)のウイルスのIgGおよびIgM抗体検査のため、血清および脳脊髄液標本を採取。

入院後まもなく、患者の神経学的状態は急激に悪化し、発語不明瞭となり、幻覚を呈した。次第に激越性、好戦的となり、鎮静を要した。患者は激越状態で、家族に噛みついた。翌朝、専門治療施設に転院。転院後数時間のうちに、嗜眠性となり、気管内挿管された。西ナイル脳炎、セントルイス脳炎、ラクロス脳炎、EEE のウイルス、ロッキー山紅斑熱、バルトネラ種の血清検査は陰性であった。PCR 法により脳脊髄液に単純ヘルペスウイルスおよびエンテロウイルスは検出されず、脳脊髄液に抗アルボウイルス抗体は検出されなかった。造影および非造影の頭部 CT 検査の結果は正常範囲内であった。その後 10 日間、患者状態は引き続き悪化し、血圧および体温の大幅な変動がみられた。9 月 26 日、脳水腫およびそれによる脳ヘルニアを発現した。生命維持装置を停止し、患者は 9 月 27 日に死亡した。

#### 臨床検査および疫学的調査

本症例は、確定診断のため、CDC の原因不明死亡プロジェクト (UNEX) に照会された。患者の治療担当医は、急速進行性の脳症から、EEE および狂犬病の可能性を考えた。10 月 5 日、CDC は 9 月 16 日と 21 日に採取した血清サンプル中の抗狂犬病ウイルス抗体価が 128 から 8,192 に増加していることから、狂犬病と診断した。その後の脳脊髄液の検査で抗狂犬病ウイルス抗体が確認された。逆転写 PCR 法で脳脊髄液中に狂犬病ウイルス核酸は検出されなかった。ウイルスの特徴を明らかにし、感染源の動物の同定を行うためにこれ以外の病材は得られていない。

患者の発症後、家族および関係者は質問に対し、決定的な動物咬創を報告していない。しかし患者の死後数人から、自宅近くでし

ばしばコウモリが目撃されたとの報告があった。家の中およびガレージで 2 回、コウモリの死体が発見されており、2005 年の夏にはガレージの上のアパートで生きたコウモリが捕獲されている。少年は、2005 年春に生きているコウモリを自分の寝室から外に逃がしたことがある。

7 月には数週間、少年はアラバマ州のサマー・キャンプに参加した。キャンププログラムでは、ツアーや特別なイベントで使用される近くの洞窟で一泊を過ごした。キャンプの責任者および患者と一緒にキャンプに参加した子供達の親への聞き取りにより、キャンプ場あるいは洞窟の中でのコウモリとの直接接触は示されなかったが、報告によると、1 頭のコウモリが洞窟内の岩壁にしがみついているのが目撃された。

8 月 28 日 (狂犬病の最初の臨床徴候の 14 日前) から 9 月 27 日の患者死亡までの間に患者の唾液に接触した可能性のある 23 名の家族および関係者に対し、曝露後予防 (PEP) が行われた。家族および関係者への聞き取りから、患者が通常、他人と飲食物を共有しており、子供同士だとそれが顕著であったことが明らかになった。感染性体液への曝露の可能性の評価を受けた 79 名の医療従事者のうち、19 名の看護師、4 名の医師、5 名の呼吸療法士、2 名の放射線技師、2 名の検査室職員を含む合計 32 名が PEP を受けた。

#### 編集部注:

本報告は、2005 年に合衆国でヒト狂犬病と診断された唯一の症例であり、ミシシッピ州では 1956 年以降初めて症例である。ミシシッピ州で人家の内外でコウモリの出現が複数報告されていること、そして、患者が 2005 年春に自宅で生きているコウ

モリに手で触れていたという目撃証言に基づき、本症例では自宅でのコウモリとの接触が狂犬病感染の原因だろうと判断された。コウモリはミシシッピ州では唯一の狂犬病保有宿主として知られている。

1995年以降、CDCのUNEXに対して、感染症が原因と考えられる死亡が合計379例報告されているが、そのうち、131例(35%)については推定病因を特定されている。本報告での症例は、UNEXに報告された死亡例で初めて狂犬病と診断された。

本症例のため、32名の医療従事者がPEPを受けた。粘膜あるいは開放創が、唾液、涙液、脳脊髄液、神経組織などの感染性物質に汚染されていない限り、狂犬病患者の診療がPEPの適応になるわけではない。標準的な注意および感染制御策の遵守により、曝露の危険は最小限に抑えることができる。

1980年から2004年の間、米国では合計56例のヒト狂犬病が報告されている。狂犬病ウイルス変異株が得られた55例のうち、35例(64%)は食虫コウモリに関連しており、シルバーコウモリおよびアメリカトウブアブラコウモリがもっとも多く報告されている。これらのヒト症例の半数以上(57%)が8月から11月の間に発現しており、米国におけるコウモリ狂犬病の発現の季節的増加と同期している。相当の数のヒト狂犬病症例がコウモリへの曝露が原因とされているにもかかわらず、コウモリへの曝露の重大性がしばしば見過ごされ、過小評価されている。

ヒト狂犬病は、曝露後に適切な創部管理を行い、迅速・適切にPEPを行うことにより予防可能である(1)。コウモリに咬まれ

た、引っ搔かれた、あるいは粘膜への曝露があった場合、コウモリが狂犬病検査で陰性とならない限り、PEPが推奨される。コウモリが人間のごく近くで発見された場合、安全に捕獲可能ならば、公衆衛生研究所に提出し、診断検査を行う必要がある。コウモリの検査が出来ない場合、曝露の可能性が高いのであればPEPを投与する必要がある。しかし、コウモリ咬傷が認識されていない、あるいは、曝露の重大性が過小評価された場合に、医療機関を受診せず、適切な治療が行われないこともある。一度、狂犬病が発症した場合、PEPは有効とはならず、急激で進行性の脳炎を発現し、通常は死に至る。

本報告から、コウモリや他の野生生物との接触後に狂犬病のリスクが増加することを認識することが必要であることがはっきりと示された。狂犬病の可能性のある動物に咬まれた場合はすみやかに1)創部を石鹸および水で洗浄し、2)動物に素手で触ることなく安全に動物を捕獲できる場合は、動物を捕獲し、検査に提出し、3)現地または州の公衆衛生局職員に報告を行い、4)治療およびPEPの必要性の評価のため、医師を受診しなくてはならない。コウモリを素手で触ったり、ペットとして飼育してはならず、住居や公共の建物、近接した構造物からコウモリを駆除しなくてはならない。コウモリおよび他の野生生物との直接曝露による狂犬病リスクを認識することは重要であり、曝露した場合は速やかに医療機関を受診しなくてはならない。

#### 文献 2005-1

ヒト狂犬病：2004年、フロリダ州  
(CDC MMWR 2005 ; 54 : 767-769)

狂犬病は中枢神経系のウイルス感染で、通常、感染動物による咬傷により罹患し、曝露後予防を行わない場合はほぼ全例が死亡する(1)。2004年2月、ブローワード郡(フロリダ州)の病院で、41歳男性が4日間入院後死亡した。患者死亡の前日に狂犬病の診断が考慮されたが、死亡前には検査標本は採取されなかった。2004年3月、死亡後の固定脳組織標本がCDCに送付され、研究所の検査により狂犬病の診断が確定した。1990年以降米国で報告された47番目の症例である(CDC、未発表データ、2005年)。本報告は、その後のブローワード郡衛生局による調査結果およびCDCでの検査結果をまとめたものである。それによると、本症例の狂犬病ウイルスはハイチで認められるイヌ型変異株であり、男性はハイチを旅行し、報告によるとイヌに噛まれている。イヌによる咬傷後、特にイヌ狂犬病常在国でイヌに噛まれた場合は、狂犬病を考慮しなくてはならない。

2日前からの液体摂取時の呼吸亢進および激越を伴う嚥下困難のため、男性は病院の救急病棟を受診した。症状は入院までに悪化しており、「ほとんど液体恐怖症である」と記載された。患者は、短時間の微熱があると報告。軟食および固形食は飲み込むことができ、のどの痛み・不快感を訴えず。口腔および咽頭の身体検査で、患者は激越状態となり、呼吸亢進を呈した。経過観察および診断評価のため入院。入院当日の神経学専門医の診断では、嚥下困難は病因不明で、感染症、消化器、肺の診察を受けるよう指示された。同日の消化器科での診察でも、嚥下困難および液体恐怖症以外の所見なし。

患者はマラリアの既往および尿管狭窄と手術について報告した。MRIの結果は所見な

し。嚥下検査(すなわち、頸部食道造影)を含む耳鼻咽喉科の検査および頸部と軟部組織のX線検査の結果は正常。検査により、潜在的な激越および呼吸亢進が誘発されたため、抗不安治療を開始し、患者は精神科を紹介受診した。

入院3日目、103°F(39.4°C)の発熱が続き、白血球数上昇14.5/ $\mu$ L(正常値:3.6-11.0/ $\mu$ L)がみられた。感染症専門医は、腰椎穿刺およびウイルス疾患の検査(特に狂犬病)を行うよう指示した。患者の妻は、夫が8カ月前にハイチを旅行中、イヌに指先を噛まれたと報告した。妻は、そのイヌがまだ生きてると報告したが、調査官は確認できなかった。妻は、夫がその後、再度ハイチに行っていないと述べた。マラリアの検査結果を入手するまで、経験的に抗マラリア治療も実施された。

入院4日目、複視を発現し、患者は徐々に無反応となり、心肺停止に陥り、死亡した。死亡前に狂犬病検査は考慮されていたが、検体採取前に患者は死亡した。監察医は、大脳皮質、脳橋、海馬、脊椎の組織病理検査により、ネグリ小体と一致する細胞質封入体を示した。診断およびウイルス型決定のため、ホルマリン固定した脳標本のスライドを染色せずにCDCへ送付した。直接蛍光抗体法変法で狂犬病ウイルス抗原が検出された(2)。逆転写PCRで、ハイチに存在するイヌ狂犬病ウイルス変異株と合致するアンプリコン配列が増幅した。この変異株は、米国での家畜あるいは野生動物宿主での感染記録はない。家族1名が、患者の分泌物との接触があるため曝露後予防を受けた。

編集部注:

1990年以降に米国で報告されたヒト狂犬病症例47例のうち、4例は臓器移植患者で発現しており、狂犬病が検出されていない一人の臓器提供者と関連していた。それ以外の症例は、狂犬病ウイルスの感染動物との接触により罹患している。狂犬病感染症例のうち38例(81%)は米国内で罹患している。外国で罹患した9例の感染のうち、2例はハイチ(本報告に記述された2004年の症例および1994年の症例)、2例はメキシコ(1993年および1994年)、そして、インド(1992年)、東南アジア(1996年)、ガーナ(2000年)、フィリピン(2001年)、エルサルバドル(2004年)でそれぞれ1例ずつ罹患している。

米国内で自然に狂犬病に罹患する最大のリスクは、食虫コウモリと遭遇して咬傷を受けることである(4)。具体的には、標本の検査が出来た29例のうち20例(69%)において、アメリカトウブアブラコウモリ(*Pipistrellus subflavus*)およびシルバーコウモリ(*Lasionycteris noctivagans*)の2種の小型コウモリの保有する狂犬病ウイルス変異株が確認された。

曝露を認識し、適切な創部管理を行い、狂犬病の臨床徴候が現れる前に曝露後予防を受けることができれば、ヒト狂犬病は予防可能である。曝露後予防としては、曝露部位に狂犬病免疫グロブリンを投与し、0、3、7、14、28日目に三角筋部(乳幼児の場合は大腿前外側でも可)に1用量の狂犬病ワクチンを投与する。この併用処置を適切に行えば、曝露後に死亡を防ぐことができるが、米国においては、狂犬病ワクチンの継続的な供給は、認可を受けたメーカー社だけに依存している。別のメーカーは、2004年3月に狂犬病ワクチンの自主回収を行った後、ワクチン製造を中止し、再開してい

ない。

米国では、ワクチン接種の義務付けおよび野良イヌ撲滅プログラムにより、イヌでのイヌ型狂犬病ウイルス変異株の循環は事実上根絶されている。一方、ハイチや他の発展途上国においては、イヌの狂犬病の発生は継続している。これらの国における狂犬病曝露リスクから、旅行者はイヌおよび他の動物との接触を避けるよう忠告され、医療機関のない遠隔地に30日以上滞在する予定の旅行者には、狂犬病の曝露前予防(0日目、7日目、21日目または28日目に狂犬病ワクチンを3用量、筋肉内投与する)が推奨されている。今回の調査対象の患者は、狂犬病の臨床徴候が現れる8カ月前にハイチでイヌに咬まれたと報告された。これは、1997年以降米国で報告された狂犬病症例のうち曝露歴が報告された12症例で最長の潜伏期間である(中央値:39日間、21-240日間)。しかし、過去に報告された3症例の調査結果から、さらに長い、11カ月から6年の潜伏期間が示されている。

米国ではヒト狂犬病はまれではあるが、原因不明で発症から死亡までの期間が短い致命的なウイルス性脳炎症例については死後鑑別診断を検討する必要がある。原因不明の脳炎の入院患者に対する接触は注意深く行い、これらの患者の死亡前の鑑別診断には狂犬病を含める必要がある。死亡前および死後の狂犬病検査はCDCで実施可能で、州衛生局を通じて手配できる。死亡前の診断標本は、項部の全層皮膚生検(直径4-6mm)、新鮮唾液、血清、脳脊髄液である。ホルマリン固定した脳組織により死後の狂犬病診断は可能だが、新鮮脳組織標本では、感度、特異性、時間効率は最大となる。最近ウィスコンシン州から報告された、狂犬病発症後の生存者についての報告

によると、予後不良ではあるが、迅速な狂犬病診断は患者の臨床経過の制御のために非常に重要である。早期診断の利点は、新規の治療法(\*)を考慮できるということだけではなく、適切な感染管理処置を迅速に行うことにより、曝露あるいは潜在的な曝露により曝露後予防を要する人数を抑えることができる点である。4例の移植に関連した狂犬病症例の遡及的検出および、カリフォルニア州でのエルサルバドルからの移民における追加症例の遡及的同定により、2004年の米国での症例数は合計8例となり、10例が報告された1956年以降、最多のヒト狂犬病症例が報告された。

\*)ヒト狂犬病曝露後予防(すなわち、狂犬病免疫グロブリンとワクチン)を行わずに、昏睡状態に誘導、気道保護し、ベンゾジアゼピンおよびバルビツラートによる脳波の突発波抑制を行い、抗ウイルス薬(例、アマンタジンおよびリバビリン)、そしてケタミン投与を行う。

#### 文献 2005-2

脳炎による死亡 (Lancet 2005; 365: 358)

2004年5月、錯乱し見当識障害を有する51歳の技術者が当院に移送された。それまで健康だったこの男性は4日前に左肩の発熱と痛みを覚え、続いて水分摂取の拒否、恐風症、四肢および頸部筋肉の不随意的収縮を生じた。彼は太陽エネルギー装置の設置に従事している関係で定期的にインドに渡航しており、当院転送の4週間前にインドから帰国したところであった。検査の結果、覚醒していたが指示に反応しなかった。瞳孔の直径が断続的に変化していたほか、角膜反射が認められなかった。数時間後、呼吸不全に陥ったため挿管され、神経科集中治療室に移送された。鎮静剤が減じられた

ときは高血圧(収縮期血圧が最大280 mm Hg)または心臓停止となったため、ペースメーカーを装着した。集中治療室搬入10日後からは頭部反射も停止し、人工呼吸器なしでは呼吸せず、脳波図(EEG)も深昏睡を意味するデルタ波を示し、極めて重度の脳症が示唆された。7日目に行った脳のMRI検査は正常であったが、19日目のMRI検査では脳幹と間脳の広範囲にわたり病変が認められた(図省略)。4日目に採取した脳脊髄液(CSF)の白血球数は正常だったが14-3-3蛋白質を含んだほか、タウ蛋白の増加、βアミロイド1-42の減少が見られた。神経特異的エノラーゼとS100蛋白質は正常であった。脳脊髄液中の細胞増多は16日目に微量に見られただけであった。他の検査では特記すべき所見は認められなかった。

意識喪失の進行、錯乱、咽頭筋および骨格筋の痙攣、嚥下と液体への恐怖は、狂犬病性脳炎に見られる症状である。この患者においては、過去にインドへの渡航歴があり、現地で若イヌ数匹の世話を手伝ったことが感染原因となった可能性がある。報告では、彼はイヌに咬まれたこともなければ皮膚の疾病・創傷の既往歴もないとのことであったが、皮膚に唾液が付着した可能性がある。唾液、血清、脳脊髄液における狂犬病抗体の不在を根拠とした狂犬病診断を下すことはできなかった。21日目、患者は確定診断の下されないまま死亡した。剖検の結果、重度の狂犬病脳炎、頭蓋内高血圧と低酸素性損傷を認めた。同時期までには、患者が接触したインドの若イヌは食事を拒絶した後、全頭が死亡していた。イヌの剖検は実施されなかった。

狂犬病は、特有の神経学的症状の発症後は死亡を防ぐ治療法は存在せず、曝露後予防

として能動的・受動的なワクチン接種を適切な時間内に受ける以外、患者の命を救う方法はない。しかしながら、15歳の少女がリバビリンの投与と薬物性昏睡を用いた治療によって、曝露後接種を受けることなく生存しているとの報告もある。狂犬病常在国の多くでは、イヌに咬まれたら直ちに治療を受けること、また宿主動物へのワクチン接種によって、狂犬病の影響力を抑えることに成功している。年間の狂犬病発生件数が3万件を超えるインドのようなヒト狂犬病高発生国では、狂犬病はイヌなどの家畜が主に媒介することで感染するが、ワクチン接種プログラムの導入成功例はいまだ存在しない。本症例はドイツでは8年ぶりの報告であり、モロッコ旅行者による最近のオーストリアでの症例報告とあわせ、ヨーロッパ諸国では輸入狂犬病のリスクが存在する旨の注意を喚起するものである。このことは北米にも該当するものの、北米における狂犬病最大の宿主はコウモリである。狂犬病常在国に渡航し狂犬病に感染している恐れのある動物に曝露した旅行者については、狂犬病感染の可能性を念頭に置くことが医師、特に一般医に求められる。

文献 2005-3 症例が重複しているため省略 (Willoughby RE et al. N Engle J Med. 2005 ; 352 : 2508-14.)

#### 文献 2005-4

インドから帰国したイギリス人旅行者の狂犬病による死亡 (Smith A et al Eurosurveillance, 2005 ; 10 : E050728.5.)

イギリスで、ヒト狂犬病の輸入感染死亡例が報告された。患者はインドのゴアで休暇中、イヌに咬まれた。狂犬病の診断はサリ

ー州ウェーブブリッジの英国国立狂犬病リファレンスラボラトリー (United Kingdom National Reference Laboratory for Rabies) で確認された。

同年2月、2004年の後半にインドに数週間滞在了ドイツ人女性が狂犬病のため死亡しており、2004年5月には、ドイツのパヴァリア在住の男性が、インドに5ヵ月間滞在中に感染した狂犬病のため死亡した。インドでは年間3万人以上の狂犬病によるヒトの死亡が報告されている。

狂犬病常在国への旅行には危険が伴う。旅行者は動物との不必要な接触を避け、温血動物に咬傷あるいは擦過傷を負わされた場合、創部を大量の石鹸および水で洗浄し、予防接種済みでも一刻も早く病院を受診しなくてはならない。渡航先で病院を受診していない場合は、事象からどれだけ時間が経っていたとしても、帰国時には病院を受診すること。狂犬病の予防において、早期に曝露後予防を行うことが最も効果的である。曝露の可能性の前に狂犬病ワクチン接種を受けていない場合は、曝露後予防として、咬傷後に出来る限り早く1用量のワクチン接種を行い、その後3、7、14、30日後に計4用量のワクチン接種を行う。以前にワクチン接種を受けている場合は、必要なワクチンの投与量は少なくなる。曝露がハイリスクと考えられる場合は、ヒト狂犬病免疫グロブリンも投与される。

旅行代理店は、海外旅行前に旅行中の健康についての助言の重要性を強調し、狂犬病のみならず、旅行に関連する疾患のリスクを必ず説明しなくてはならない。

英国では旅行者全員に狂犬病ワクチンが推奨されるわけではなく、狂犬病常在地域に

1 ヶ月以上滞在または旅行しかつ即時に安全な医療機関の受診が出来ない場合、狂犬病常在地域の旅行は1 ヶ月未満だが旅行中の活動が原因で狂犬病曝露の可能性がある場合、および、曝露後に医療機関を受診出来ない場合に、曝露前ワクチン接種が推奨されている。

(Eurosurveillance, Volume 10, Issue 30, 2005 年 7 月 28 日)

#### 文献 2005-5

麻痺型狂犬病の初発症状としての気縦隔：症例報告

(Kietdumrongwong P & Hemachudha T: BMC Infectious Diseases 2005 ; 5 : 92)

#### 要旨

背景：狂犬病は、古典的な狂躁型として発病する場合には速やかに診断される。麻痺型および非典型的な病態の狂犬病は、診断に深刻な問題をもたらす場合がある。悲惨な事例としては、最近 7 名の臓器移植者が米国とドイツで狂犬病により死亡した例もある。狂犬病常在地において狂犬病は脳炎の鑑別診断リストの上位を占めているが、その合併症のために、医師は必要な処置を誤る場合がある。我々は、自然気縦隔を初発症状として発病した、まれな麻痺型狂犬病症例を経験した。

症例報告：若い男性が発熱と嚥下障害を主訴に受診した。意識レベルの変動と恐風症の既往はあったが、入院時には確認できなかった。男性には胸部皮下気腫がみられ、気縦隔も確認されたため、外科治療を受けた。術後に麻痺、続いて痙攣発作を起こした。狂犬病との診断は、前終末期に唾液内に狂犬病 RNA が証明されたこと、さらに、剖検によって確定された。その後、200 名を超える病院職員が狂犬病曝露後予防を受けた。

結論：自然気縦隔は狂犬病ではまれな合併症である。そのため、臨床医が不適切な治療を行うことになりかねない。とりわけ、恐水・恐風症による痙攣が発現せず、精神的動揺も顕著でない場合にその恐れがあるたとえ軽微であっても錯乱が見られる患者、あるいは、原因不明の嚥下困難といった非特異的な神経発症が見られる患者では、狂犬病の可能性を考えておかなければならない。

#### 背景

狂犬病は急性ウイルス性脳脊髄炎であり、ほぼ 100% 死に至る疾患である。狂犬病は途上国で多く発生し、また過小報告されている。ヒトの狂犬病発生数は、タイでは過去 20 年間で年間約 200 件から 20 件にまで減少したが、2003 年には 400,000 人以上が狂犬病曝露後予防 (PEP) を必要とした。これは 1991 年と比べて 4 倍以上の数値であり、ヒトの狂犬病発生数の低下を説明するものかもしれない。また、狂犬病ウイルス感染が確認された動物脳検体の割合は、過去 10 年間 23 ~ 30% のまま変わっていない。このことは、タイにおける狂犬病の主な宿主 (イヌ) が依然として脅威であることを示している。人間における臨床的症状は、古典的 (狂躁型および麻痺型) 狂犬病と非古典的狂犬病に分類される。後者はほとんどの場合、コウモリ狂犬病変異株または何らかのイヌ狂犬病変異株が関与している。麻痺型で非古典的な形態は診断が非常に難しい。米国とドイツでは、悲劇的な誤診事例が確認されており、7 名の臓器移植者が狂犬病のため死亡している [http://www.tropenmedizin.de/news 02/17/2005]。臓器提供者の 1 人はコウモリに咬まれたことがあると報告されており、別の提供者はインドへの旅行歴があった。また、狂犬病で死亡したタイの数名の患者は、ギラン・

パレー症候群 (GBS) と誤診されて血漿交換を受けていた。狂犬病を正しく診断し、処置できなかったことは、非典型的な臨床症状、および、まれな合併症による臨床医の誤解に原因があると考えられる。本報告では、初発症状として、嚥下困難と気縦隔 (縦隔組織へ空気が漏れることによって、通常は間質性気腫または肺小気胞の破裂によって胸腔内に空気が貯留する症状。重症の喘息、嘔吐、過度の咳嗽や叫び声に伴って発現することもある) を起こした麻痺型狂犬病患者について述べる。

#### 症例報告

ミャンマー出身の 18 歳男性が、嚥下困難と意識障害のため救急科に移送された。それまで男性は健康で、6 日前にバンコクに到着していた。入院 3 日前に発熱と嚥下困難が発現した。また、右脚と臀部に掻痒感があり、広範囲に掻破痕があった。男性は断続的に錯乱し、飲食を拒絶した。精神的動揺の発現もあり、扇風機によって息切れが起こると訴えたと報告されている。

入院 1 日前には、唾液を嚥下できなかった。精神状態は正常と錯乱の間で変動した。10 年前にイヌによる咬傷歴があるものの、曝露後予防接種は受けていなかった。最近は動物咬傷やコウモリとの接触歴はないと述べた。

入院時に、男性は意識清明で、協力的であった。強い咽喉痛を訴え、座りたがり、絶えず唾液を吐いていた。体温 39.1℃、血圧 130/70mmHg、心拍数 120、呼吸数 30/分であった。頸部左側には、炎症の徴候はないが、摩擦音がきかれた。巢的神経徴候はなかった。口蓋咽頭筋機能は正常だが、咽頭反射は亢進していた。恐風・恐水症による痙攣は誘発されなかった。間接喉頭鏡

検査でも異常はみられなかった。血液検査では、白血球数は 28,400 と増加し、好中球は 89.6%であった。血清アミラーゼ値はやや上昇していた (443 U/L、正常値:28-100 U/L)。脳の CT 検査でも著変はなかった。腰椎穿刺では、脳脊髄液 (CSF) は無細胞で、タンパク質と糖値も正常であった。側頭部の X 線写真では咽頭後隙に空気がみられ (図 1 省略)、同時に撮影された胸部 X 線写真は気縦隔の徴候を示した (図 2 省略)。バリウム食道造影像では漏出箇所を検出できなかった。診断のために外科的処置が行われた。入院と手術までのあいだ、男性は意識清明であり、攻撃性の徴候もなく、鑑別診断として狂犬病の可能性は考えられなかった。

手術所見に著変はなかった。食道上部および口腔咽頭部には穿孔の所見はなかった。咽頭後部も正常で、体液流出や膿性分泌物の蓄積もなかった。

男性は術後に補助換気を必要になったが、四肢を随意に動かすことは可能であり、理性的で協力的であった。高ナトリウム血 (Na 157 mOsm/L) も 11 時間以内で急速に正常値の 140 mOsm/L に戻った。術後 2 日目、男性は短時間の全身性強直・間代痙攣発作を起こしたため、フェニトイン静脈内投与が行われた。6 日目に持続的な痙攣発作が発現。腰椎穿刺と CT 撮影を繰り返したが顕著な変化はみられなかった。意識はあったが、意思疎通は不可能であった。同日、深部腱反射が消失し、四肢の麻痺が見られた。9 日目に男性は昏睡状態に陥った。このとき麻痺型狂犬病が疑われ、核酸塩基配列増幅法による検査で、唾液中に狂犬病ウイルス RNA が確認されたが、尿中には確認できなかった。患者は入院 12 日目 (初発症状発現後 15 日目) に死亡。剖検所見

では、ネグリ小体が神経軸索全体にわたって確認された。

#### 考察

本症例は、狂犬病診療経験のある中核病院でさえ、狂犬病を診断できないことがあり、狂犬病が鑑別診断で二次的な位置に置かれる状況を示している。ほとんどの教科書で狂躁型ヒト狂犬病の病型が強調されている。恐風・恐水症による痙攣は、発現すれば、狂犬病の特有症候である。しかし、これらの徴候は発現しないこともあり、持続的に発現していることもない。嚥下困難には通常恐風・恐水症による痙攣を伴う。理学的診察では、口蓋や後咽頭壁の感覚的变化を伴わない、咽頭反射亢進を確認できるだけである。意識変容や自律神経亢進の徴候など、他の主な症状の発現も、周期的に現れたり、または全く現れない場合もある。これらの症状は麻痺型狂犬病患者の半数で見られるのみで、通常は顕著ではない。昏睡が起こると、誘因なく起こる吸気痙攣が恐風・恐水症による痙攣に取って代わってみられるが、5分間の観察中に1、2度現れるだけである。麻痺型狂犬病の場合、頸部および副呼吸筋、横隔膜の重度の筋力低下のために、これらの徴候に気づくのは困難である。

本報告の患者は、イヌ狂犬病常在地にある三次病院に入院した。しかし、意識レベルの変動と、恐風症、原因不明の嚥下困難といった既往が明らかであったにもかかわらず、専門医（内科医、耳鼻咽喉科医、神経科医、外科医など）はこの既往を無視して、皮下気腫と気縦隔症という目立った臨床的徴候のみに注目した。狂犬病曝露の既往がないのは、狂躁型狂犬病患者でも麻痺型狂犬病患者でも珍しくない。狂犬病常在地において、約10%の狂犬病患者では、曝露機

会がなかったと申告していたにもかかわらず、狂犬病ウイルスの遺伝子検査により、イヌ狂犬病ウイルスとの関連性が示された。これは日常生活の中での軽微な曝露が無視されていることを示している。コウモリ狂犬病変異株に関してはこの傾向がさらに強く[8、9]、死亡例のほとんどはコウモリによる傷が非常に軽微なため本人が気づかず、有効な治療を求めなかったことに起因する。コウモリ狂犬病変異株には独特な細胞親和性を持つものもあり、筋細胞内部よりも、真皮細胞または皮膚上皮細胞でのほうが効率的に増殖できる。

局所の神経因性疼痛（ヒリヒリする痛み、搔痒など）は、イヌ由来の狂犬病症例の30%、コウモリ由来の症例の80%に見られる。本報告においては、このような局所的前駆症状が右脚と臀部の搔痒と疼痛として現れた。これは広範囲に搔破痕を残すほどひどいものであった。脊髄神経節炎がこのような症状の原因であることはすでに証明されている。

咽頭後隙に空気があることと気縦隔の所見が、狂犬病を示唆する他の既往や症候から注意を逸らしてしまった。狂犬病患者に発症した自然気縦隔の報告はこれまでに1例のみであり、別に、死後に食道破裂が発見された報告例もあった。自然気縦隔および食道破裂の発現機序は明らかでないが、おそらく激しい痙攣のためであろう。高ナトリウム血症と発作はよく知られた合併症であるが、イヌが関与する事例、とりわけ麻痺型の事例ではあまり見られない。本症例ではこれらは術後期に現れた。発作は高ナトリウム血症の急速な補正の結果であると考えられる。打診筋水腫は、三角筋部を打鍵ハンマーで軽く叩くことで誘発でき、数秒間組織の膨張が起こるのだが、本症例では

検査は行われなかった。腰椎穿刺は、入院初日と昏睡期に計2回行われた。結果が正常であるのは狂犬病感染後には典型的であり、臨床的判断に影響を与える可能性がある。このことはCT撮影にも当てはまる。日本脳炎やフラビウイルス科に属するウイルスによる感染症とは異なり、狂犬病ではCT像は多くの場合正常である。

核酸塩基配列増幅法の結果と剖検所見によって狂犬病が確定診断された。唾液では陽性だが尿では陰性という結果は驚くべきものではない。狂犬病ウイルスは断続的に排出されるが、あらゆる種類の分泌物（例えば、唾液、脳脊髄液、尿など）に同時に排出されることはない。核タンパク遺伝子の配列分析によって、検出されたウイルスがタイに広まっている狂犬病ウイルス・イヌ変異株に分類されることが判明した（データ示さず）。

200名を越える病院職員が狂犬病曝露後予防を受けた。WHOの勧告によれば全員に狂犬病曝露の可能性があったが、後の調査でこれは疑問視された。このような不安反応は、狂犬病患者が死亡した後の病院ではよく見られる。我々は、これに代わる迅速曝露前免疫方式を用いており、曝露の恐れのある看護職員等には狂犬病ワクチン皮内接種を行っている。この方式では、0、3、7日目に、左右の三角筋部に1ヵ所ずつ、組織培養ワクチンを0.1ml皮内注射するものである。しかし、現在WHOはこの方法を推奨していない。

要約すると、本症例は古典的な麻痺型狂犬病の症例である。理学的所見の欠如は、狂犬病診断を排除するものではない。早期診断に向けた一層の努力があれば、とりわけ本症例においては患者に余計な苦痛を与え

ることはなかったであろう。患者には不必要な外科的処置を行うのではなく、苦痛緩和的治療を行うべきであった。詳細な既往と臨床計画全体の分析によって、このような悲劇的な結果は避けることができる。曝露の危険がある医療従事者に対する曝露前免疫は推奨されるべきである。

文献 2005-6 症例が重複しているため省略 (Strauss R et al. A human case of travel-related rabies in Austria Euro Surveill. 2005 ; 10 : 225-226)

文献 2005-7 症例が重複しているため省略 (Kunze S & Smilach J. Transmission of rabies virus from organ donor to four transplant recipients. Liver Transpl. 2005 ; 11 : 1295-97)

#### 文献 2005-8

インドでの2週間の休暇の後に発症した麻痺型狂犬病 (Solomon T et al. : BMJ 2005;331;501-503)

狂犬病は急性の中枢神経系(CNS)感染症であり、ラブドウイルス科リッサウイルス属に属する狂犬病ウイルスまたは近縁ウイルスが原因となって起こる。狂犬病ウイルスは通常イヌ咬傷を介して伝播する。世界的に見て最も重大なウイルス性脳炎の原因のひとつであり、毎年少なくとも40,000の死亡例が報告されている。しかし英国ではまれで、1977年以降12例しか報告されておらず、そのうち11例は輸入症例である。他の1例はスコットランドでコウモリ取扱免許取得者のヨーロッパコウモリリッサウイルス2a型発症例である。英国で感染した患者のほとんどは恐水症と痙攣を特徴とする狂躁型狂犬病が発現している。以下では、インドのゴアで2週間の休暇を過ごし

た旅行者に発症した麻痺型狂犬病の症例を報告する。

#### 症例報告

30代後半の女性が左脚へ放散する腰痛を発症し、整形外科手術を受けるために地域の総合病院に入院した。痛みは4日前に始まり、激しい疼痛であり増悪していた。女性はこれに先立って2度、救急病院で診察を受けていたが、入院時には歩行不能であった。頭痛もあり、1度嘔吐していた。入院の3ヵ月半前、インドのゴアで2週間の休暇を過ごした際、女性はイヌに咬まれていた。通りを歩いているときに、綱に引かれた子イヌが彼女の左脚に咬みついた。女性はわずかな擦過傷を負い、傷をティッシュペーパーで拭いたが、医療機関は受診しなかった。女性が狂犬病の危険性を知らず、曝露前にも曝露後にも予防接種を受けていなかったことを、家族が報告している。また女性は、それ以前の4ヵ月間にわたり断続的に下痢を起こしていたが、これはインド旅行に先立つものであり、インドから帰国直後の胃内視鏡検査と軟性S状結腸鏡検査は正常だった。診察時の体温は38.5°C。左脚の痛みはひどく、モルヒネを必要とし、無反射で脱力感もあり、L4からS1領域の感覚喪失も見られた。

白血球は増加していた。椎間板脱出を調べるために行った脊椎のコンピュータ断層撮影は正常だった。その後の数日間で、咽喉炎、嚥下困難、左眼瞼の腫れ、鳥肌のような発疹 (goose pimple rash)、両耳の著しい聴力障害が発現した。8日目に医療チームが患者を診察し、患者は嗜眠状態にあり、両脚両腕には弛緩性筋力低下が見られると指摘している。暫定的にギラン・バレー症候群だと診断され、免疫グロブリンの静注を受けた。腰椎穿刺では透明な脳脊髄液が確

認され、白血球数  $11/\mu\text{l}$  (リンパ球 9、多形核白血球 2)、赤血球数  $4/\mu\text{l}$ 、タンパク質 2.16g/l、グルコース濃度 3.1mmol/l、血漿グルコース測定値は 5.9mmol/l であった。11日目までに、患者の状態は眠気の増加とともに悪化し、挿管および換気が行われた。13日目、頭位変換眼球反射がなくなり、瞳孔反応もなく、ピッカーstaff型脳幹脳炎の診断が考慮された。脳のCT検査は正常であった。

入院15日目、助言を得るために感染症部および神経学専門のセンターに連絡を取った。インドでイヌに咬まれた後に上行性麻痺の既往があったことから、狂犬病の検査 (唾液と血清の検査、および、項部皮膚生検など) を直ちに行うよう助言を受け、患者はさらに診療を受けるために移送された。頭部の磁気共鳴画像撮影では、海馬回と尾状核頭の左右両側に、T2強調画像で高信号が認められた (図1省略)。これはかねてより狂犬病で見られる変化である。脳波には、周期的複合波を伴う脳障害を示す変化が見られた。検体到着から5時間後、heminested RT-PCRとrealtime PCRによって検査された唾液と皮膚は、狂犬病ウイルス陽性を示した (図A省略)。核蛋白遺伝子の400塩基対領域の配列解析を行い、系統樹を作成した結果、増殖ウイルスがヨーロッパコウモリリッサウイルスによる国内感染でも実験室汚染菌でもなく、インドから輸入された狂犬病ウイルスであることが確認された (図2省略)。PCR診断が確認されると、家族の要請により人工呼吸器が外され、患者は入院後18日目に死亡した。恐水症、恐風症、過流涎、痙攣は一度も現れなかった。家族の許可のもと、死後に大後頭孔と眼窩上孔からの針生検によって脳組織を採取し、蛍光抗体検査とPCRの両方で狂犬病の診断が確認された。また、蛍

光抗体ウイルス中和試験での測定では、血清に抗狂犬病抗体力価の上昇も見られた(図A省略)。

#### 考察

この症例は、狂犬病常在国への旅行者に対し、たとえ観光地への短期の訪問であっても狂犬病感染リスクがあることを喚起する重要な症例であり、いくつかの有益な教訓を与えてくれる。最も重要なことは、渡航先が狂犬病常在国かどうかを旅行者は知っておく必要がある点、また狂犬病常在国でイヌに咬まれた場合は本人も、また咬まれた本人を診察する医療スタッフも、そのことを真剣に受け止める必要がある点である。また、狂犬病は野良イヌや狂犬病イヌによる咬傷が原因となることの方が多いとは言え、一見無害なペットによる咬傷も十分に考慮されなければならないことを本症例は示している。特にこちらから刺激していないのに咬まれた場合、その動物は狂犬病の段階初期である可能性がある。傷は入念に洗浄し、状況に応じて曝露後予防接種や免疫グロブリンを受けるべきである。詳細な勧告が保健省ホームページにて入手可能である。曝露前予防接種は状況によっては望ましく、それによって曝露後予防が簡略されるほか、狂犬病発現の危険性が低減される。曝露後予防を受けない場合、狂犬病イヌに咬まれた後の狂犬病発症の危険性は、場所や咬傷の重傷度によっては約50%高くなる。

大半の患者には狂躁型狂犬病が現れ、その場合、恐水症または恐風症、またはその両方の症状を特徴とし、恐怖症による痙攣または吸気時の痙攣を伴う。しかし、3分の1もの患者が麻痺型すなわち「無言の」狂犬病になる可能性がある。麻痺型狂犬病は臨床診断が困難であることが多く、ギラン・

バレー症候群(とりわけ急性の運動性軸索型の場合)と誤診されるともある。しかし、診察時の頭痛や発熱、四肢の脱力感の非対称性、膀胱障害、脳脊髄液中の血球などが手がかりとなり、弛緩性麻痺が、免疫を介するギラン・バレー症候群によるものではなく、脊髄内の前角細胞のウイルス感染によるものかもしれないということが分かる。狂犬病でよく見られる、咬まれた四肢の激しい痛み、掻痒、鳥肌なども狂犬病感染の付随的な手がかりとなるだろう。

狂犬病の疑いのある患者には、唾液、脳脊髄液、血清の採取による検査、および、末梢神経終末を含む毛包の付いた項部皮膚のパンチ生検による検査を行う。皮膚生検で狂犬病ウイルス抗原を検出するために行う蛍光抗体検査は、最も優れた検査のひとつである。さらに本報告は、唾液のポリメラーゼ連鎖反応が有効な迅速診断法であるという以前の所見を裏付けるものである。初期の結果は陰性の可能性もあるため、検査は毎日行うべきである。患者によっては、死亡前の全ての検査が陰性で、死後に脳物質を検査することによってしか診断されない場合もある。この場合の診断は剖検によるか、Vim-Silverman 針あるいは、骨髄吸引に使用される長い生検針を用いた生検によって行うことが可能である。このような検査をしないで診断を下してはならない。過去に致死的なギラン・バレー症候群と診断された患者が実際には麻痺型狂犬病であったという症例の数は定かではないが、臨床的に診断され、病原が確定されない脳炎の症例は毎年数多く存在する。

適切な感染対策と公衆衛生対策を実施するために、狂犬病の迅速診断法は重要であり、狂犬病は届出疾患である。ヒト間での伝播に関して詳細に文書化された症例はまだ報

告されていないが（臓器移植による事例は除いて）、隔離看護を行い、血縁者および曝露したスタッフはワクチン接種を受け、他のスタッフへの安全性も配慮されている。また、非専門研究所へ送られた標本は追跡調査を要する場合もあるだろう。最近まで、狂犬病は臨床的特徴が発現すると直ちに、ほぼ例外なく死に至ると考えられていた。記録に残る生存者は、曝露前か曝露後に何らかの予防接種を受けているが、曝露後直ちに完全な曝露後免疫を投与された症例は存在せず、従って同症例は本質的にはワクチン接種プログラムが失敗した例と位置づけられる。とはいえ 2004 年、米国ウィスコンシン州の 10 代女性がコウモリに咬まれた後に狂犬病を発症したものの、ケタミン、ミダゾラム、リバビリン、アマンタジンを併用した治療に成功した例がある。治療は女性が半ば感覚がなく、脳神経障害と運動失調を認め、発症 5 日後に治療が開始された。本報告の患者にも同じ治療を検討したが、すでに症状が進みすぎていると判断した。英国における狂犬病はまれであるが、今後も散発的な症例が発生する可能性がある。狂犬病は治療可能かもしれないというポテンシャルは、可能な限りの早期診断を下すための推進力となる。

#### 文献 2005-10

旅行に伴うオーストリア人男性の狂犬病  
(Kraus R et al. Emerg Infect Dis 2005; 11: 719-721)

オーストリア人男性がモロッコのアガディアでイヌに咬まれた後、狂犬病を発症した。逆転写ポリメラーゼ連鎖反応と免疫組織化学によって確定診断が下された。患者の女友達も同じイヌに咬まれたが発症はみられなかった。

狂犬病は、急性かつ進行性の脳髄炎で最終的には死に至るが、ワクチン接種によって死亡を防ぐことが可能である。ほとんどの伝播は感染動物からの咬傷によって起こり、現在でもアフリカおよびアジアの多くの国では公衆衛生上の問題である。また、狂犬病常在地域においてキャンプなど長時間にわたり保護なしで屋外にいる旅行者も高リスクと言える。本稿では、モロッコのアガディアで受けたイヌ咬傷に関連するオーストリア人男性の狂犬病症例を報告する。

#### 症例

2004 年 5 月、2 人のオーストリア人観光客（23 歳男性および 21 歳女性）がモロッコに渡航した。7 月末、2 人はモロッコ国内のアガディアに滞在しており、同地のビーチで子イヌと遊んだ。うち 1 匹が攻撃的で、女性の右手薬指を咬み、彼女を助けようとした男性も右手と右脚を咬まれた。その後特に治療を受けることのないまま傷は癒え、2 人は医療機関を受診しなかった。咬傷から 3 日後、咬んだ子イヌは死亡し、2 人によって埋葬された。4 週間後、男性は最高で 39 度の発熱、倦怠感、口中の異常な乾き、嚥下困難といった症状を呈した。2 日後、男性はアフリカ大陸のスペイン飛地であるセウタの病院に入院。入院後は次第に恐水症、恐風症、錯乱、唾液分泌量の増大が見られた。続いて過換気、血圧低下（85/45 mmHg）、心拍数 150/分、全身の震えを認めた。

患者は集中治療室に移送、挿管、人工呼吸器を装着され、低血圧および肺炎を発症していたことから静脈輸液、ドーパミン、アンピシリン、セフトキシム、バンコマイシンによる治療が行われた。患者の行動履歴から狂犬病が示唆されたため、患者と女

友達(彼女は健康であった)は狂犬病ワクチンおよびヒト狂犬病免疫グロブリン(臀部に 20 IU/kg 筋注)が投与された。セウタの病院に入院 3 日後、患者は医療航空機でオーストリア・グラーツ医科大学の集中治療室に移送された。クリティカルケア管理、バンコマイシンとセフォタキシムによる肺炎治療が行われたほか、転院前から行われていた 0 日、3 日、7 日、14 日、28 日目の狂犬病ワクチン(独マールブルクのカイロン社製 Rabipur)が引き続き接種された。レミフェンタニルおよびミダゾラムに加えてケタミンが投与された。最近の推奨に従い、リバビリンおよびインターフェロン $\alpha$ は使用しなかった。頸部および脳脊髄液、咽頭スワブ、鼻腔スワブ、血清の検体は、オーストリアのメートリンクに設けられた同国の狂犬病基準研究所である動物疾患予防研究所(オーストリア健康・食品安全当局内)、ならびに米国ジョージア州アトランタの疾病予防管理センター(CDC)に送られた。

RT-PCR 検査の結果、皮膚生検検体および咽頭スワブが陽性であり、増幅された狂犬病ウイルス蛋白遺伝子 DNA (965-bp と 300-bp)は、モロッコで採取された別の狂犬病ウイルス株(GenBank accession no. U22852、U22642、AY 062090、U22631)ときわめて近縁であった(3)。

加えて、頸部生検検体の蛍光抗体試験および免疫組織化学検査も陽性であった(図 1、図 2 省略)。セウタの病院から患者の標本の送付を受けていたマドリッドのカルロス III 世保健研究所内、スペイン国立微生物学研究所の結果も同様であった。発症から 4 日後および 20 日後に実施した血清検査および抗体検査の結果はそれぞれ 0.38 U/mL、52.09 U/mL であった。グラーツ医科大学集中治療室搬入後、患者の神経学的

症状は悪化し、ついには瞳孔対光反応が消失した。入院 20 日目、2 種類の脳波により脳の活動停止が認められ、生命維持装置が外された。入院より 21 日後、狂犬病発症より 27 日後に患者は死亡した。

女性のほうも同じ狂犬病のイヌに咬まれていたことから、グラーツ医科大学に入院し、詳細な検査と心理的サポートが施されたが、異状は認められなかった。セウタで開始された狂犬病ワクチンの投与も引き続き行われた。ワクチン投与完了から 1 週間後の彼女の抗体価は 118.53 U/mL。咬傷から 4 カ月を経ても健康であり、現在も検査が続けられている。

#### 結論

患者はモロッコのアガディアで 2004 年 7 月に受けた咬傷が原因で狂犬病に感染した。同年 9 月 1 日、WHO は、7 月にアガディアからフランスに狂犬病感染イヌが不法輸入されていたと発表した。このイヌは攻撃的で数人のヒトを咬んでおり、後日フランスの保健当局は被害者全員に連絡し、感染リスクを評価し専門的な支援を提供したが、現在までのところこのイヌに関連する狂犬病症例は報告されていない。本稿で紹介した患者はイヌ咬傷に関連する狂犬病症例であり、アガディアおよび他の狂犬病常在地域のイヌを感染源とする潜在的感染リスクを改めて示すものである。本症例は、オーストリア国内で狂犬病と診断され治療された例としては 1979 年以降のものとなる。オーストリアでは公的機関によって狂犬病ワクチン接種を行う政策が導入されており、同国内の家畜および野生動物は 1995 年より、ごく珍しい例外を除き、狂犬病宿主でないとされている。まれに狂犬病キツネがオーストリア領内に入ってくるがある(2002 年には同国南部カリンシアとス

ロベニアの国境を越えて狂犬病キツネが入り込み、キツネ、シカ、イヌ、ネコ、アナグマに狂犬病を伝播させることがある)。こうしてごくまれにオーストリアでは狂犬病が発生し、通常は当該地域におけるワクチン投与キャンペーンが対策として講じられる。こうしたキャンペーンと動物への定期的なワクチン投与を組み合わせることで狂犬病の拡大防止に成功している。このため、オーストリアの一般市民は狂犬病を深刻な問題とは認識しておらず、狂犬病常在国への渡航前に狂犬病予防接種を受けるようにとの推奨を無視する旅行者も一部に存在する。モロッコ渡航者には狂犬病曝露前予防の接種が推奨されているが、本稿の患者と女友達は渡航前に狂犬病予防接種を受けておらず、咬まれた後も直ちに医師を受診せず、また曝露後予防も受けていなかった。狂犬病常在国でイヌに咬まれることが非常に危険な可能性があることを理解していなかったゆえである。1カ月後、患者が狂犬病特有の症状を呈し始めてから、患者と女友達は入院し、受動的および能動的な曝露後予防を受けた。男性については狂犬病による死亡を防げなかったが、女性は終始健康であり、高レベルの狂犬病抗体が作られた。とはいえ、狂犬病症例の5%では潜伏期間が1年以上である。女性は死亡した患者の狂犬病感染源となった同じイヌに咬まれていることから、現在も検査は続行中である。旅行に関連して狂犬病を発症した本症例は、ワクチン接種の推奨に従うこと、また旅行者に詳細な情報を提供することの必要性を改めて強調している。

最近当局より、複数の部位から採取した標本を使用し、狂犬病の確定診断が下せるまで分子診断法を繰り返すべきとの勧告が行われた。分子診断法は便利で感度が高いものの、必ずしもすべての狂犬病患者に陽性

反応が出るとは限らない。この反応の低さは、間欠的なウイルス排出、検体採取のタイミング、採取した標本の種類に起因する可能性もある。このため、また CDC の勧告に従い、本稿患者に行ったように、生前診断のためには生検標本の免疫組織化学的検査を行うことを提案したい。

**文献 2004-1** 組織病理報告のため削除  
(Suja MS et al. Rabies encephalitis following fox bite histological and immunohistochemical evaluation of lesions. Clin Neuropathol. 2004 ; 23 : 271-276)

**文献 2004-2**  
狂犬病を発症した患者の回復例：ウィスコンシン州、2004年  
(CDC MMWR 2004 ; 53 : 1171-1173)

狂犬病はウイルスによる中枢神経系の感染症で、通常は感染動物による咬傷により罹患し、適切な曝露後予防(PEP)を行わなければほぼ全例が死亡する。2004年10月、フォンジュラック郡(ウィスコンシン州)の元来健康だった15歳女性が狂犬病と診断された。女性は、発症の約1カ月前にコウモリに咬まれていた。本報告は、ウィスコンシン州公衆衛生局(WDPH)により行われた調査結果、フォンジュラック郡での公衆衛生学的対応、そして12月17日までの患者の臨床経過の概要である。本報告は、曝露前または曝露後に狂犬病ワクチン接種を受けていない患者での狂犬病発症後の回復としては初めての記録である。

この女性は9月、教会の礼拝に出席中、コウモリが床に落ちたのを見つけて拾い、外に放した。コウモリを狂犬病の検査のために捕獲しておらず、女性以外はコウモリに

接触していない。コウモリを捕まえたとき、女性は左人差し指を咬まれた。創傷は全長約5mmで、出血も認められ、過酸化水素により消毒が行われた。女性は病院を受診しておらず、狂犬病曝露後予防は実施されなかった。

コウモリ咬傷の約1カ月後、女性は疲労と左手の刺痛および麻痺を訴えた。これらの症状は持続し、2日後には全身不安定を感じるようになり、複視が出現した。発症3日目、複視は持続しており、患者は悪心・嘔吐を発現したため、小児科医の診察を受け、神経科医に紹介された。その時点で、霧視は持続しており、両側の第6神経節に不完全麻痺が認められた。造影および非造影の脳MRIおよび磁気共鳴血管造影(MRA)の結果は正常で、患者は帰宅した。

発症4日目、症状は持続しており、腰椎穿刺および支持療法のため現地の病院に入院した。入院時、患者は無熱で指向性もあり、指示に従うこともできた。第6神経節の不完全麻痺、霧視、不安定歩行がみられた。標準的な感染制御のための予防策は遵守された。腰椎穿刺で、白血球数  $23/\mu\text{L}$  (正常値:  $0/\mu\text{L}$ ) でリンパ球 93%、赤血球数  $3/\mu\text{L}$  (正常値:  $0/\mu\text{L}$ )、タンパク質濃度  $50\text{mg/dL}$  (正常値:  $15\text{--}45\text{mg/dL}$ )、糖  $58\text{mg/dL}$  (正常値:  $40\text{--}70\text{mg/dL}$ ) であった。その後36時間、不明瞭発語、眼振、左腕の振戦、嗜眠の増悪、 $102^\circ\text{F}$  ( $38.9^\circ\text{C}$ ) の発熱がみられた。

発症6日目、コウモリ咬傷の既往が報告され、鑑別診断で狂犬病が考慮された。患者は専門治療病院に転院。狂犬病の可能性があったため、搬送時には飛沫予防や1対1看護を含む、拡大感染防止策が講じられた。到着時、 $100.9^\circ\text{F}$  ( $38.3^\circ\text{C}$ ) の発熱、筋肉の

協調運動障害、発語困難、複視、筋肉の攣縮、左腕の振戦がみられた。いくらか意識鈍麻がみられたが、患者は質問に適切に回答し、指示に従った。

狂犬病検査のため、血清、脳脊髄液、項部皮膚検体、唾液をCDCに送付した。造影および非造影のMRI、血管造影/静脈造影はいずれも正常であった。過流涎が認められ、挿管を行った。患者の血清および脊髄液に抗狂犬病ウイルス抗体が検出された。項部皮膚生検検体は直接蛍光抗体染色法でウイルス抗原陰性であり、唾液の細胞培養で狂犬病ウイルスを分離できなかった。両検体とも、逆転写酵素PCR法で狂犬病ウイルスRNAが検出されなかったため、この感染の原因のウイルス変異株は識別できなかった。

患者の臨床管理のため、支持療法および薬物による昏睡の誘導と人工呼吸などの脳保護治療が行われた。試験的プロトコールで静脈内リバビリンの投与が行われた。患者は、7日間昏睡状態に保たれた。その間、腰椎穿刺の結果から、免疫蛍光分析で抗狂犬病IgGが1:32から1:2,048に上昇したことが判明した。昏睡誘導薬を漸減し、患者は次第に覚醒した。発症33日目に抜管を行い、3日後に、リハビリ病棟に移された。リハビリ病棟へ移った時点では、患者は長期の挿管の影響で話ができなかった。12月17日現在、患者は改善した状態で安定しているが、入院中である。介助があれば歩くことができ、8分間、固定自転車をごくことができ、自分で軟食および固形食を食べることができた。数学パズルを解き、手話を使い、発語能力は回復していた。患者の完全な回復の予後は不明である。

現地および州の衛生局は、住民に狂犬病と

その伝播についての正確な情報を提供するため、10月21日に記者会見を行った。生徒たちの狂犬病予防の必要性を評価するため、公衆衛生局職員および地域の小児科医が患者の学校に派遣された。ウィスコンシン州公衆衛生局は、現地の衛生局に対し、医療関係者および患者と接触した住民で感染性の分泌物に曝露した可能性をスクリーニングするための検査ツールを配布した。患者の家族5名、35名の医療関係者のうち5名、55名の地域関係者のうち27名は、飲食物を介して、あるいは嘔吐後の接触により患者の唾液に曝露しているため、狂犬病 PEP を受けた。専門治療病院の医療従事者は全員、PEP を必要とされなかった。教会の現場検証から、現在のコウモリの曝露の危険は判明していない。

#### 編集部注:

本症例は、狂犬病感染した人間の回復としては6番目の症例報告である。しかし本件は、発症の前後いずれにも狂犬病ワクチンを受けていない点で、非常に珍しい症例である。歴史的には、過去にワクチン接種を受けていない狂犬病患者の死亡率は100%であった。今までの5例の生還患者は、過去にワクチン接種を受けていたか、あるいは、発症前に何らかのPEPを受けていた。本症例と同様、これらの患者ではウイルス抗原は検出されておらず、ウイルスは分離されていないが、血清と脳脊髄液で抗体価の上昇が認められたこと(ワクチン接種のみの場合と矛盾)から、臨床的に狂犬病の診断が確認された。5例の患者のうち、神経系の後遺症なく回復したのは一例のみである。ヒトの狂犬病の治療において、有効性が証明された具体的な治療法はないが、狂犬病ワクチン、狂犬病免疫グロブリン、モノクローナル抗体、リバビリン、インターフェロン・アルファ、ケタミンなどによ

る併用療法が提案されている。現在までに治療での有効性がないことが観察されており、診察時に患者には狂犬病ウイルス中和抗体が確認されていたことから、免疫調節因子(狂犬病ワクチン、狂犬病免疫グロブリン、インターフェロンなど)を使用しないことを決定した。しかし、この患者で使用された療法の個々の有用性は明らかになっていない。

発症1カ月前にコウモリ咬傷の既往があったことから、コウモリ型狂犬病ウイルス変異株が原因と示唆されている。これは過去20年間の米国でのヒト狂犬病の疫学的パターンと一致している。1980年から2000年の間、米国で患者から得られた狂犬病ウイルス変異株のうち合計26例(74%)は、食虫コウモリ(ほとんどがシルバーコウモリおよびアメリカトウブアブラコウモリ)の保有するウイルスであり、その中には、2000年にウィスコンシン州で報告された狂犬病の死亡例で得られたウイルス変異株が含まれている。

本症例では、PEPを受けた医療関係者は5人のみである。今までの狂犬病症例の報告では、これより多くの接触者がPEPを受けたと報告されているが、医療関係者の粘膜あるいは開放創に感染性物質(例えば、唾液、涙液、脳脊髄液、神経組織)が汚染しなければ、狂犬病患者の治療によりPEPの適応となるわけではない。標準的な感染制御予防策の遵守により、狂犬病曝露のリスクを最小限に抑えることができる。

ヒト狂犬病は、適切な創部管理を行い、発症前に迅速・適切にPEPを行うことにより予防可能である。コウモリ咬傷または擦過傷、あるいは粘膜を通じた曝露があった場合、コウモリが狂犬病検査で陰性となら

ない限り、PEP が推奨される。ヒトとコウモリの直接の接触が起こり、コウモリを検査できない場合は、曝露の可能性が高いのであれば PEP を投与すべきである。しかし、コウモリ咬傷が認識されていない、あるいは曝露の重大性が過小評価された場合に、医療機関を受診せず、適切な治療が行われないこともある。一度、狂犬病の臨床徴候が現れた場合、進行性の脳炎が発現し、通常は死に至る。

本報告から、コウモリあるいは他の野生動物と接触後の狂犬病のリスクを最小限に抑えるためには、国民の意識を高める必要があることがはっきりと示された。狂犬病の可能性のある動物に咬まれた場合はすぐに、1)創部を石鹸と水で十分に洗浄する。2)(直接に接触することなく安全に捕獲できる場合は)動物を捕獲し、提出して検査あるいは検疫を行う。3)現地あるいは州の公衆衛生局に連絡する。4)治療および PEP の必要性の評価のため医師を受診する。コウモリをペットとして飼育してはならず、また、コウモリを住居および公共の場から駆除しなくてはならない。この患者は回復したものの、狂犬病が発症した場合の治療法は確立しておらず、本症例での回復の理由は不明である。臨床医および国民は、コウモリとの直接接触による狂犬病感染のリスクを認識すべきであり、本症例の転帰から狂犬病を治癒可能な疾患と考えるはならない。

#### 文献 2004-3

最新情報：臓器提供者と移植患者の狂犬病感染についての調査：アラバマ州、アーカンソー州、オクラホマ州、テキサス州、2004年  
(CDC MMWR 2004 ; 53 : 615-616)

本報告は7月9日付でMMWRウェブサイト(<http://www.cdc.gov/mmwr>)にMMWR速報として掲載された。

2004年7月1日、CDCは、テキサス州ダラスのベイラー大学医療センター(BUMC)で行われた臓器移植の提供者と3人の移植患者の脳炎の原因を検査したところ、狂犬病であることが確認されたと報告した。病院およびアラバマ州、アーカンソー州、オクラホマ州、テキサス州の公衆衛生局職員は、臓器提供者ならびに移植患者との接触者の特定、危険度の評価、狂犬病曝露後予防(PEP)のため、疫学的調査を実施した。7月9日時点で、移植患者および臓器提供者に曝露したと評価された916人のうち約174人(19%)にPEPが投与された。

疫学的調査の結果、アーカンソー州衛生局は、臓器提供者がコウモリに咬まれたと報告していたと認定した(フランク・ウィルソン、M.D.、アーカンソー州衛生局、私信、2004年)。

7月7日、CDCはさらにもう一人の臓器移植患者が6月上旬、BUMCにおいて原因不明の脳障害のため死亡していたとの報告を得た。本件は、現在実施中の、移植患者の剖検に関するレビューの中で指摘された。患者は末期肝疾患で、2004年5月上旬にBUMCで肝移植を受けた。移植手術合併症で入院していたが、6月上旬に神経障害がみられるようになり、次第に増悪して痙攣、昏睡を発症し、死亡した。7月7日、BUMCの病理医は、脳内数カ所のニューロンに狂犬病を示唆する細胞内封入体を検出した。

7月7日、この移植患者から採取した標本はCDCに送付され、直接蛍光抗体法および免疫組織化学染色法にて、海馬、中脳、