

の住居にもコウモリの侵入口となりうる隙間がみられた。患者は咬まれたとは言っていないが、入院の一週間前に、友人に昆虫咬傷から狂犬病が感染するか質問していた。

編集者注:

この5例は1998年12月以降初となる米国でのヒト狂犬病症例で、進行性脳炎を呈する患者では必ず狂犬病を考慮する必要性があることを強調するものである。狂犬病の初期症状は様々で、動物との接触の既往はたいてい不明である。狂犬病の免疫反応は疾患の後期まで現れない場合がある。このため、狂犬病の疑いがある場合は死亡前なら項部皮膚生検、唾液、脳脊髄液の検査、死亡後なら中枢神経系組織の検査を行う必要がある。

1990年以降、米国では32例のヒト狂犬病症例のうち、国内の昆虫食コウモリが保有する狂犬病ウイルス変異株による感染、および外国のイヌ狂犬病ウイルス変異株への感染が30例を占めている。1990年以降の32例のうち24例(74%)はコウモリが保有するウイルス変異株によると考えられたが、咬傷の既往が確認されているのは2例のみである。それ以外の約半数ではコウモリとの接触はみられた。コウモリとの接触は様々な状況で起こっており、具体的にはコウモリの咬傷がある場合や、コウモリとの直接接触があり、咬まれた可能性が高い場合、そして、コウモリとの直接接触の疑いがある場合などが挙げられている。イヌ狂犬病は、アフリカ、アジア、ラテンアメリカで流行している。世界全体におけるヒト狂犬病死は毎年5万例以上と推定されており、報告症例のうち95%はイヌ狂犬病常在地域からの報告である。

狂犬病は通常は咬傷により感染するが、ヒトはコウモリに咬まれた場合は治療の必要性を軽視しがちである。大動物による咬傷と違い、コウモリ咬傷は治療が必要とは思われないことが多い。患者が狂犬病曝露の可能性を認識していない限り、狂犬病曝露後予防(PEP)を受けることはない。コウモリが保有する狂犬病ウイルス変異株が陸生哺乳動物から二次的に伝播する可能性もあるが、他の動物咬傷の既往がなく、陸生哺乳動物でコウモリ狂犬病ウイルス変異株が見つかることは非常に希であることから二次的伝播はほとんどないと考えられる。

いかなる動物でも、咬まれたり引っ搔かれたりした時は傷口を徹底的に洗浄し、直ちに医師によるPEPの必要性の評価を受けなくてはならない。ヒトがコウモリと接触した場合、あるいはその疑いがある場合は、コウモリを捕獲し、狂犬病検査を行う必要がある。コウモリの検査ができない場合は、公衆衛生局職員によりPEPの必要性の評価を受けなくてはならない。ヒトがコウモリと直接接触した時、咬傷、擦過傷、粘膜への曝露が確実に除外できない限り、PEPを検討すべきである。コウモリと同じ部屋にいて咬傷や直接接触を認識していない場合もPEPを考慮すべきである(すなわち、目覚めたときに室内にコウモリがいた、あるいは子供、精神障害者、薬物中毒者などがいる部屋で成人がコウモリを発見した場合)。コウモリとの直接接触がなければPEPは不要である。コウモリを見た、あるいはコウモリの近くにいたということは曝露を意味しない。

文献 2000-3

症例報告

ヒト狂犬病、カナダ・ケベック州モントリ

オール、2000年10月

[Turgeon N et al. Can Commun Dis Rep : 2000 ; 26 : 209-210]

2000年10月6日、ケベック州モンリオール在住の9歳の少年が、食虫コウモリに関連する変異株が原因の狂犬病脳炎で死亡した。本報告は、臨床経過および検査結果の概要である。

2000年9月22日夜、患者は発熱を感じて目覚め、左上腕の痛みを訴えた。その後も痛み数日間続き、不眠となった。9月26日夜、左腕および左手に震えが生じたため、救急治療室に搬送され、9月27日に入院した。この時点では無熱であり、冷静で見当識もはっきりしていた。同日夜、中程度の嚥下困難、および上胸と背中に痒みと一過性の斑状発疹を生じた。9月28日、振戦とミオクローヌ様の激しい動きが両腕に発現。興奮状態に陥り、恐水症、恐風症、構音障害、幻覚を生じた。9月29日、唾液分泌過剰が発現、また震えとミオクローヌ様の動きが下肢まで拡大した。激しい不安と酸素欠乏を訴えた。鎮静され気管内挿管が行われた。狂犬病の診断が考慮され、小児病院に移送された。

検査の結果、末梢白血球数は $6.7 \times 10^9/L$ (正常範囲は $4.5 \sim 11.0 \times 10^9/L$)、脳脊髄液の白血球数は $5 \times 10^6/L$ (正常範囲は $0 \sim 5 \times 10^6/L$)、リンパ球 75%、好中球 19% であり、脳脊髄液における蛋白質は 0.56 g/L (正常範囲は $0.15 \sim 0.55 \text{ g/L}$)、脳脊髄液におけるグルコースは 4.5 mmol/L (正常範囲は $3.9 \sim 5.0 \text{ mmol/L}$) であった。脳波はてんかん様の活動を示さなかった。頭部 CT 検査、頭部 MRI 検査は正常であった。

項部皮膚生検、脳脊髄液、唾液、涙液がオンタリオ州ネピアンの動物疾病研究所

(Animal Diseases Research Institute) に送られた。9月29日、生検検体の直接蛍光抗体検査により、狂犬病ウイルス抗原陽性の結果が得られたほか、唾液から狂犬病ウイルスが分離された。目下、抗原変異株の分類が行われている最中である。脳脊髄液以外の標本はすべて、RT-PCR法で狂犬病陽性であった。核酸の分子解析により、本患者の狂犬病ウイルスは、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に関連した狂犬病ウイルス変異株と分類された。

患者は支持療法を受け、狂犬病免疫グロブリンとワクチンが投与された。神経学的状態は次第に悪化し、10月2日には除脳硬直状態となり、10月3日には血行動態が不安定となり、10月6日に死亡した。

両親の話では、少年はケベック州から出ることがなかった。8月上旬の数週間、患者は動物園を訪れたりデイキャンプに参加したりしてコウモリを観察したが、これらのコウモリは何年も檻から出ることがなかった。これ以外に少年がコウモリまたは他の動物に曝露したことはなかった。発症3週間前となる8月最終週、一家はケベック西部ローレンシャン高原の動物自然公園内のコテージに滞在した。滞在1泊目となる8月28日、少年が兄弟と就寝中、両親が台所にコウモリを発見し、コテージから追い出した。同夜、少年の兄弟がトイレに行ったところ、飛べずにもがいているように見えるコウモリを発見し、父親を呼んだ。父親はこのコウモリを素手で排除した。また家族は、コテージの屋根または屋根裏部屋で物音がしたのを覚えており、コウモリの巣があると思ったという。約3日後、患者は母親に、左上腕部に生じた紅斑性の病変を示した。この病変は本人の気づかないうちに受けたコウモリの咬傷または擦過傷だ

った可能性がある。

患者の両親と兄弟に対し、狂犬病曝露後予防が行われた。また、最初に受診した病院に勤務する医療従事者 27 名、転送先の病院に勤務する医療従事者 17 名も、患者の唾液中に皮膚や粘膜が曝露した可能性があることから曝露後予防が行われたほか、粘膜または皮膚の傷を通じて少年の唾液中に曝露した可能性を否定できない 12 名の親しい遊び友達にも曝露後予防が行われた。

文献 2000-4 文献入手不可

(Gdalevich M et al. Rabies in Israel: decades of revention and a human case. Public Health. 2000 ; 114 : 484-487.)

文献 2000-5

オーストラリアコウモリリッサウイルス感染：潜伏期が長い 2 例目のヒト症例

(Hanna JN et al. Med J Aust 2000 ; 172 : 597-599)

1998 年 12 月、クイーンズランドの 37 歳女性が、オオコウモリ(食果コウモリ)に咬まれた 27 カ月後、狂犬病様の疾患により死亡した。分子技術により、オーストラリア・コウモリ・リッサウイルス(ABL)の感染と診断された。確認された 2 例目のヒト症例としては初である。オーストラリアのコウモリはどれも ABL を伝播可能と考えるべきであり、コウモリ咬傷または擦過傷を負った場合は、直ちに創傷を石鹼と水で徹底的に洗浄し、急いで医師を受診しなくてはならない。

オーストラリアコウモリリッサウイルス(ABL)は 1996 年 6 月に初めて確認された(1)。その後、ABL はリッサウイルスの新

規の遺伝子型に属し、他の 5 種のリッサウイルスの遺伝子型よりも古典的な狂犬病ウイルスに近いことが判明した(2)。

ヒトへの ABL 感染は 1996 年 11 月に初めて確認された(1、3、図 1)。患者は、最初に症状が現れてから 20 日後に狂犬病様の疾患で死亡した。患者は発症の約 4.5 週間前に *Saccolaimus flaviventris*(食虫コウモリ)に咬まれたといわれている(R Taylor, 公衆衛生学医師, ロックハンプトン, クイーンズランド, 私信)。本稿では、2 例目に確認されたヒト ABL 感染の詳細を報告する。この症例は潜伏期が非常に長く、オオコウモリ(食果コウモリ;オオコウモリ属)により感染した。

臨床経過

37 歳女性が、5 日前からの発熱、嘔吐、食欲不振、左上肢帯周囲の疼痛、左手背周囲の感覚異常、嚥下困難を伴う咽頭痛のため、1998 年 11 月下旬にマッカイ基地病院に入院した。

診察時、急性症状がみられたが、見当識ははっきりしていた。患者は口を全開にすることが出来ず、唾液が漏れ出ており、発語困難があった。38℃の発熱があったが、血圧は正常。筋緊張が亢進し、検査により時折、有痛性の攣縮が誘発された。咽喉部の検査で、痙攣性の嚥下反応が誘発された。好中球増加($12.0 \times 10^9/L$; 正常値、 $2.0-8.0 \times 10^9/L$)を除き、通常の血液学および生化学検査の結果は正常であった。

12 時間後、嚥下困難、発声困難の増悪とともに、患者の状態は顕著に悪化し、筋痙攣の頻度も強度も増した。麻痺が現れ、人工呼吸を開始。この頃にコウモリ咬傷歴が明らかになり、ABL の感染が考えられた。

脳脊髄液、血清、唾液を検査に提出した。

入院 2 日目に人工呼吸の中止を試みたが成功せず、鎮静薬を減量しても意志の疎通は不能で、患者は言葉による指示が理解できないと考えられた。その後、患者は人工呼吸依存状態になり、筋弛緩剤を減量すると、しかめ面や眼球の回転運動などの不随意運動、後弓反張などの筋痙攣などが顕著に現れた。それ以外の有意な症状としては、体温および血圧の顕著な変動がみられた。

入院 4 日目、中央検査機関より、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) で唾液中に ABL 特異的と考えられる断片が検出されたの報告が入った。医療・看護職員は ABL 感染の推定診断を伝えられ、適切な予防策を講じた。4 日後に ABL 感染の確定診断が下された。

入院 14 日目、患者の自発運動および呼吸が停止した。人工呼吸を中止し、患者は発症 19 日後に死亡した。皮膚あるいは粘膜に患者の唾液の曝露を受けた可能性があるため、7 人の医療職員が曝露後発症予防 (PET) を受けた。

発症 27 ヶ月前となる 1996 年 8 月下旬の夕方、患者はパーベキューに参加した (図 1 省略)。パーベキューの時に、オオコウモリが突然幼児の背中にとまった。患者はコウモリを取り除く時に、左手小指の付け根を咬まれた。

2 日後、患者は家庭医を受診し、破傷風トキソイドおよび適切な抗生物質投与を受けた。6 ヶ月後の 3 月上旬、患者は家庭医を再度受診し、「コウモリウイルス」の血液検査に関して質問した。医師は ABL 曝露の可能性のあることから PET を受けるよう勧告したが、患者は PET を受けないと

決定した。

ABL 感染の確定診断後直ちに、コウモリに襲われた子供およびパーベキューでオオコウモリに接触した他の 4 人が PET の投与を受けた。

診断分析

入院 2 日目に採取された血清および脳脊髄液の酵素免疫学的測定では、日本脳炎 (JE)、マーレーバレー脳炎、クンジン・ウイルスまたは狂犬病ウイルスに対する抗体は検出されなかった。C636、BHK-21、Vero 細胞、マウス神経芽腫細胞の単層培養細胞に血清、脳脊髄液、唾液を植えつけることによりウイルスの培養を試みたが、ウイルスは分離できなかった。

血清、脳脊髄液、唾液について、RT-PCR 法により JE ウイルス、ヘンドラウイルス (以前は、equine Morbillivirus と言われていた) の RNA 検査を行い、heminested RT-PCR 法により ABL の RNA 検査を行った。血清および脳脊髄液中にいずれのウイルス RNA も検出されず、唾液でも日本脳炎およびヘンドラウイルスの RNA は検出されなかった。しかし、唾液の heminested RT-PCR 法による ABL の検査により、第 1 段階増幅および第 2 段階増幅でいずれも予測されるサイズのアンプリコンが増幅された (それぞれ 600bp と 586bp)。ヌクレオチド配列解析により、アンプリコンは中央検査機関で保有している他の ABL と異なる、リッサウイルス特異的産物であることが判明した。

同時に、増幅産物を電気泳動により分離し、ナイロン膜 (7) に転写し、ジゴキシゲニン標識 ABL 特異的プローブでハイブリダイゼーションを行った。プローブが、対照ウ

ウイルスならびに唾液から増幅されたアンプリコンとハイブリッド形成したことから、アンプリコンは確かにリッサウイルス特異産物であることが示された。

剖検

光学顕微鏡検査により、小脳以外の脳の全域に広がる重度の脳炎が判明した。炎症および壊死は脳幹および海馬で特に重度で、この領域ではニューロンは完全に消失あるいは壊死していた。リンパ球による血管周囲の袖口様白血球集合と小こう細胞および泡沫化マクロファージによる灰白質神経網のびまん性の浸潤が認められた。ところどころニューロンの神経細胞侵食が認められた。特に視床下部に、いくつか細胞質封入体がみられた。

光学顕微鏡検査では、その他、限局性の筋細胞破壊を伴うびまん性の汎心炎および単核細胞による心外膜神経枝の浸潤を認めた。耳下腺および顎下腺の腺房細胞または腺管上皮細胞にはウイルス封入体の所見はなかったが、それぞれの神経束には単核細胞による浸潤が認められた。

脊椎、脳幹、小脳、中脳、両側大脳半球の免疫蛍光抗体染色検査を実施。全ての染色標本で強い蛍光が観測され、広範な ABL の存在が示唆された(図 2 省略)。これらの脳標本、唾液、副腎から抽出された RNA について、heminested PCR により ABL の検査を行ったところ、全検体が強陽性であった。

各組織切片の一部をマウス神経芽腫細胞により培養した。最初の盲継代(植え付け後 7 日)後、PCR により脳と脊椎からウイルスを分離できたことが確認され、2 回目の盲継代(14 日目)後、ABL の存在を示す細胞

の特異的免疫蛍光抗体染色は明らかに陽性であった。細胞培養物からの PCR 産物の遺伝子配列解析により、分離ウイルスは ABL のオオコウモリ変異株であることが確認された。

公衆衛生学的対応

患者の診断がメディアで発表された直後から、クイーンズランド全域で PET の申し込みが急増した。申し込みの多くは、何ヵ月、時には何年も前の曝露のためであった。1998 年 12 月から 1999 年 2 月の間に 518 件の申し込みがあり(前年の同 3 ヶ月で 24 件)、その前の 3 ヶ月には 59 件の申し込みがあった(図 3 省略)。

考察

患者の疾患の臨床像、持続期間、経過は、狂犬病とほとんど区別がつかない。短期間で非特異的な前兆の後、明確な病期へと急激に進行し、昏睡そして死亡に至るもので、発症期間は比較的短い。咬傷部位周囲の疼痛や感覚異常、過流涎や血圧不安定などの自律神経不安定性の徴候は狂犬病でも一般的に認められる。

脳の組織学的特徴は疾病特有のネグリ様封入小体など、狂犬病での所見と類似している。心臓および唾液腺で確認された所見と同様の所見が狂犬病の死亡患者で報告されている。

モノクローナル抗体および分子配列解析により、狂犬病ウイルスの変異株はそれぞれ主要な哺乳動物保有宿主と関連していることが示されている最初に報告された ABL 感染患者は、yellow-bellied sheath tail bat に関連したウイルス変異株に感染しており(A Gould、上級主任研究職員、オーストラリア動物衛生研究所、ジーロング、ビクトリア州、私信)、本報告の患者は予測通り、

オオコウモリ変異株に感染していた。ABLはオーストラリアのオオコウモリ4種全てで確認されており、現時点では、ABL感染コウモリは捕獲された時には既に発症しているか死んでいるかのいずれかである。本患者の大きな特徴は、潜伏期間が非常に長い点である(27カ月)。狂犬病の潜伏期は通常は20-90日で、症例の95%は曝露後1年以内に発症する。希に長い潜伏期間が報告されているが、その原因は明らかになっていない。

この患者が医師に推奨されたPETを受けていたとしても、発症が予防できたかどうかは定かではない。この時点のガイドラインにおいて、3ヵ月以上前のコウモリ曝露時の治療として、狂犬病免疫グロブリン投与せずにワクチン接種のみが推奨されていたからである。PETが遅れた、あるいはPETに狂犬病免疫グロブリンが含まれなかったために狂犬病が発症した例が報告されている。その後、全てのコウモリとの接触について狂犬病免疫グロブリン投与を推奨するようガイドラインは変更されたが、ほとんどの公衆衛生局では12ヵ月以上前のABLの潜在曝露についてはこの免疫グロブリンを推奨していない。

患者の診断についてのマスコミ報道は、最初は節度を保っていたが、患者の死亡で一転し、一部の報道は露骨に扇情的であった。このマスコミの関心および狂犬病への心配から、市民よりクイーンズランド公衆衛生局にPETを求める強い要望が寄せられた。PETの費用は高額ではあるが、これは主に過去の曝露のための「遡及的な」治療であるため、おそらく「一回限りの支出」と考えられる。

本症例から、ABL感染が希ではあるが致

死的であることが指摘された。オーストラリアの全てのコウモリがウイルスを伝播する可能性があると考えるべきで、一般市民はコウモリを素手で触ることを避けなくてはならない。コウモリに咬傷または擦過傷を負わされた場合は、曝露部位あるいは重症度にかかわらず、直後に創部を石鹸と水で徹底的に洗浄した上で、直ちに医師を受診しなくてはならない。

文献 2000-6

狂犬病感染コウモリの危険性
(Lancet 2000 ; 355 : 934)

食虫コウモリはリッサウイルス属のウイルス種を宿す。西洋諸国において、ヒト狂犬病の感染源はほとんどの場合コウモリである。コウモリ狂犬病は欧州本土に常在しており、イギリス諸島とオーストラリアでも狂犬病感染コウモリが初めて発見されている。米国では、1990年から1997年までの21の狂犬病症例のうち19例がコウモリを原因としている。コウモリに狂犬病の感染が広範に伝播しているわけではないが、コウモリに曝露したヒトはその重大性を理解していない場合が少なくない。ヒトは狂犬病に感染して攻撃的になったイヌは直感的に怖がる。しかし、コウモリは他の脊椎動物を通常は避けるため、コウモリの感染を示す行動徴候に気づかないヒトが多い。

例えば、42羽のオオコウモリのうち、狂犬病コウモリが5羽いたが、うち2羽は見当識を失い、自ら換気口に閉じ込められてしまった。しかし当時この異常行動は偶発的なものとみなされ、コウモリの疾患が原因だとは考えられなかった。現在では、コロラド州の個別データが、咬傷事故において、狂犬病コウモリの数が目立って多いこ

とを示している。以下で私は、狂犬病に関連するコウモリの行動を説明し、正常行動と比較してみようと思う。

5月末のある晩、デンマークのジールランドに住む44歳の男性は、コウモリに手を咬まれたため突然目を覚ました。男性が喘鳴するコウモリを振り払うと、コウモリは戸棚の後ろに落ちて、捕捉された。男性は深さ1mmの咬傷を洗浄し、5時間後には狂犬病ワクチンと免疫グロブリンを受けた。オリゴクローナル抗体によってコウモリの脳を検査したところ、このコウモリが一般的なクビワコウモリのメス成体で、遺伝子型5のヨーロッパコウモリリッサウイルスに重症感染していることが判明した（ウイルス培養はわずか2日で陽性になった）。9ヵ月経った現在も男性は健康である。

このコウモリの行動はおそらく脳炎が原因であるが、日常的な能動性低体温（冬眠状態）の行動と類似点が多い。コウモリは屋根裏に生息し、時おり家屋内に閉じ込められてしまうこともある。空腹で寒いときにはコウモリは体温を下げることで体力を温存するのだが、いったん冬眠状態になると人間との接触を避けなくなる。

ラテンアメリカの吸血コウモリは他の脊椎動物を攻撃するが、食虫コウモリは脊椎動物を攻撃しない。そして、明らかに異常な行動をとるコウモリのほとんどは低体温状態である。しかし、狂犬病脳炎に感染したコウモリと不意に近接遭遇した場合には、咬まれる可能性がある。したがって病気のコウモリに近づいてはいけない。手が最も頻度の高い咬傷部位である（59%）という事実は、人間が必ずしも受動的犠牲者ではないということを示している。

文献 1999-1

ヒト狂犬病症例：バージニア州、1998年
(CDC MMWR 1999; 48: 95-97)

1998年12月31日、バージニア州リッチモンド在住の29歳男性が、食虫コウモリが保有する狂犬病ウイルス変異株による狂犬病脳炎のため死亡した。本報告は、バージニア州衛生局とCDCによる臨床・疫学的調査結果の概要である。

1998年12月14日、バージニア州ノトウェー郡のノトウェー矯正施設の収監者が道路脇にて清掃作業中、倦怠感および背部痛を発現した。12月15日、患者は筋肉痛、嘔吐、腹部痙痛を訴え、刑務所で診療を受け、アセトアミノフェンを投与された。患者の臨床徴候は進行し、持続的な右手首疼痛、右腕の筋肉振戦、歩行困難がみられた。12月18日、患者はリッチモンド救急治療室に搬送され、ここで103F(39.4℃)の発熱があった。患者は最初覚醒しており見当識があったが、幻視あり。その後12時間、次第に激越状態となり、見当識障害となった。身体検査にて、瞳孔不同、右前腕の緊張亢進、全身右側の知覚亢進が認められた。農薬あるいはチョウセンアサガオなどの抗コリン作用薬による中毒が疑われたが、毒物検査は陰性であった。

患者の容態は悪化し、過流涎、持続勃起症、そして体温と血圧の大幅な変動を伴った。12月20日、挿管し、大量に鎮静薬を投与。臨床検査で、白血球数20,800/uL(正常値:3700-9400/uL)で、ミオグロビン尿症や腎不全を伴う代償性代謝性アニオンギャップアシドーシスが認められた。クレアチンホスホキナーゼのピーク値は130,900U/L(正常値:50450U/L)で、横紋筋融解症が示唆さ

れた。脳脊髄液(CSF)の分析で、白血球数 57/uL(正常値: 0-5/uL)、蛋白質レベル 128mg/dL(正常値:12-60mg/dL)、グルコースレベル 46mg/dL(正常値:現在の血清ブドウ糖値の 2/3(約 136mg/dL)以上)であった。頭部 CT 検査では異常所見なし。

12 月 20 日、患者の担当医は初めて狂犬病の診断を考慮した。12 月 21 日に検査のため CDC に検体を送付し、項部皮膚生検組織は直接蛍光抗体法で狂犬病ウイルス陽性(12 月 22 日)、唾液および皮膚は逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)法で陽性であった(12 月 23 日)。RT-PCR 増幅産物の配列は、アメリカトウブアブラコウモリ(*Pipistrellus subflavus*)とシルバーコウモリ(*Lasionycteris noctivagans*)の保有する狂犬病ウイルス変異株との 99.7%以上の DNA 同一性が認められた。12 月 21 日に採取された血清および CSF 検体の迅速蛍光焦点抑制試験(RFFIT)においてそれぞれ、狂犬病ウイルス中和抗体価は 1:50 と 1:36 と判明した。12 月 28 日に採取された血清検体は RFFIT で狂犬病ウイルス中和抗体価 1:1200 であった。鎮静剤中止後、随意運動は認められず、脳幹反射も消失しており、患者は 12 月 31 日に死亡した。

12 月 4 日(疾患の臨床徴候が最初に認められた日より 10 日前)から患者の死亡までの期間に患者の唾液に接触した可能性のある 48 人に曝露後予防(PEP)が実施された。48 人中 29 人は、患者の看病あるいは、タバコや食器の共有により患者の唾液に接触した可能性があるとして報告した収監者である。12 月 6 日に刑務所で患者と面会した 3 人の親族、15 人の医療従事者、剖検を行った病理学者も PEP を受けた。

患者の家族や関係者、そして刑務所の職員

は、患者が過去数カ月間に動物に接触した、または動物に咬まれたと話していなかったと報告し、刑務所のカルテにおいても、咬傷または擦過傷の記録はみられなかった。患者は、最大 160 人の収監者を二棟の寮に収容した作業所で生活していた。患者は刑務所の周囲で、農場でのフェンスの修繕や牛の餌やり、紙のリサイクル施設での作業、道路のごみや瓦礫の掃除などの作業をしていた。刑務所の敷地内にコウモリの形跡はなかったが、収監者が夏には時折、屋外のライト付近にコウモリが飛んでいるのが見えると報告した。また、時折施設で数匹の野良猫が収監者に近づくことがあると報告された。しかし、患者がこれらの動物に触れたとの情報は入っていない。

患者は別の矯正施設から移送後、約 6 週間ノトウエーに収容されていた。以前の矯正施設では、患者は刑務所内での作業、およびハイウエー沿いでの植木の剪定やゴミ拾いなどの道路整備作業に従事していた。以前の刑務所でもコウモリの形跡はなく、収監者は施設内でコウモリを一度も見たことがないと報告した。刑務所職員および収監者は、患者が作業中に動物に咬まれた記憶はないと述べ、患者は通常、他の道路作業員が発見した小動物に触らなかったと報告した。

編集者注:

上記報告は、1998 年に米国で診断された唯一のヒト狂犬病症例であり、1953 年以降バージニア州における初の症例である。この患者では明確な動物咬創の既往が確認できず、農場またはリサイクル施設、あるいは患者が道路整備に従事していたときに気づかないうちにコウモリに咬まれた可能性が高いと考えられる。狂犬病の潜伏期間は数週間から数カ月間のため、患者がノト

ウェーへ移送される前に狂犬病に感染した可能性もある。

米国では 1990 年以降、27 例のヒト狂犬病症例が発生している(年平均 3 症例)。そのうち 20 例(74%)はコウモリが保有する狂犬病ウイルス変異株によるものと考えられたが、これらの症例のうち、明確なコウモリ咬傷の既往があるのは 1 例のみである。コウモリが保有する変異株が原因と考えられた 20 例中 15 例(75%)は、上記死亡例と同じアメリカトウブアブラコウモリとシルバーコウモリが保有する変異株が関与していた。理論的には、コウモリが保有する狂犬病ウイルス変異株が陸生哺乳動物から二次的に伝播する可能性もあるが、これらの症例においては認識されていないコウモリの咬傷が原因と考えられる。

アメリカトウブアブラコウモリとシルバーコウモリが保有するウイルス変異株によるヒト狂犬病症例が圧倒的に多い理由は、今のところ推測の域を出ない。疫学的調査結果によると、ウイルスは小さくて認識されないような曝露でも伝播しうる。米国でヒト狂犬病死に関与しているコウモリなどの昆虫食コウモリの歯は小さく、人間の皮膚に明らかな傷が残らない可能性がある。そのため、コウモリ咬傷の可能性が十分に除外できない場合、患者を狂犬病曝露患者として扱うことは重要である。ヒトがコウモリと接触した場合は必ず、可能であればそのコウモリを捕獲し、狂犬病検査を行うことが求められる。コウモリの狂犬病検査が不可能の場合は、最新の勧告を熟知した公衆衛生局職員による PEP の必要性評価を受ける必要がある。

上記症例で、患者と接触したため PEP を受けた人数は合計 48 人であり、1990 年か

ら 1997 年の期間にヒト狂犬病患者に曝露して PEP を受けた人数の平均の 49.8 人とほぼ同数である。上記症例においては患者が死亡する前から狂犬病を考慮していれば、PEP を受ける病院関係者の数を最小限に抑えることができた可能性もある。

上記症例では典型的な恐水症は示されなかったが、流涎、幻覚、持続勃起症、知覚異常、筋痙攣、自律神経不安定など、その他の典型的な臨床徴候はみられた。鎮静剤使用により、恐水症が現れなかった可能性がある。患者が動物咬創の既往を報告するか否かに関わらず、狂犬病と合致する神経学的徴候の急性発症および急速進行が見られた場合、医療者は必ず狂犬病の診断を考慮しなくてはならない。早期診断により患者を救うことはできないが、曝露の可能性のある人数および PEP の必要性を最小限に抑えられる可能性はある。

文献 1999-2 文献入手不能

(Gdalevich M et al. Human rabies in Israel. *Isr Med Assoc J.* 1999; 1: 57-58.)

文献 1998-1

ヒト狂犬病症例(テキサス州およびニュージャージー州、1997年)
(CDC *MMWR* 1998; 47: 1-5)

1997年10月19日および10月23日、テキサス州の男性およびニュージャージー州の男性が狂犬病で死亡した。本報告は、これらの症例の臨床像およびテキサス州の衛生局とニュージャージー州の衛生・高齢者福祉局による疫学的調査の結果をまとめたものである。疫学的調査の結果、2例ともコウモリが保有する狂犬病ウイルス変異株に感染したことが示唆された。

症例 1

10月3日、テキサス州ヒューストンの71歳男性が、倦怠感、食欲不振、胸部に放散する左顔面と耳の激しい痛みを発症した。10月7日、外来でのCT検査で左前額洞炎および左蝶形骨洞炎を認めたが、脳実質は正常、喉頭部の検査で左声帯麻痺がみられた。10月8日、全身の痒み、激越、錯乱、発熱をさらに検査することと、副鼻腔炎の治療のため、そして、アルコール離脱の可能性があるとヒューストンの病院に入院した。不安および振戦がみられたが、精神的には異常がなかったため、抗生物質とベンゾジアゼピンの経験的投与が行われた。その後2日間、103.6F(39.8℃)の発熱、眼筋麻痺、間代性振戦、嚥下困難を発現し、唾液が飲み込めなくなった。異常臨床検査値としては、末梢血白血球(WBC)数11,000/uL(正常値:4000-10,000/uL)、脳脊髄液(CSF)中のタンパク質67mg/dL(正常値:45mg/dL)、髄液中のWBC数17/uL(正常値:5/uL以下)であった。脳波検査で、軽度な両側脳機能障害を認めた。

10月11日、患者は低血圧で、呼吸数が低下したため、人工換気を要した。10月12日、狂犬病が疑われたため、狂犬病ウイルス中和抗体の評価のため、患者の血清サンプルを民間の検査会社に送付し、患者を隔離した。10月16日には患者は昏睡状態に陥り、四肢は弛緩していた。10月17日、脳幹反射がないことが判明したため人工換気を中止し、患者は死亡した。

医師は患者本人およびその妻に動物曝露歴を質問したものの、当初数回は聞き出せなかった。だが10月12日、妻は患者が最近コウモリと接触したことがあると報告した。8月3日、患者はハリソン郡のモーテルで就寝中、コウモリが左肩に留まったの

に気づいて目を覚ました。患者はコウモリを追い払い、処分した。妻は、コウモリを追い払ってからすぐに患者の皮膚を調べたが、咬創は見あたらなかった。妻は、コウモリが直接患者の皮膚の上に留まっていたか、または着ていたシャツに留まっていたかは思い出せなかった。州および現地の衛生局職員の調査により、患者が宿泊したモーテルの浴室の壁と天井の間に隙間があり、浴室と屋根裏が通じていることが発見されたほか、屋根裏には屋外に通じる隙間が数カ所認められた。しかしながら現在も以前もコウモリが住んでいた形跡はなかった。

10月12日に民間の検査会社に送付された血清サンプルからは、狂犬病ウイルス中和抗体は検出されなかった。しかし、10月18日にヒューストン衛生・福祉局で行われた、死後に採取した脳検体の直接蛍光抗体(DFA)検査にて狂犬病と診断された。CDCにおいて、脳組織標本のDFA検査および逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)により、確定診断となった。ウイルスRNAのヌクレオチド配列解析から、シルバーコウモリ(*Lasiurus noctivagans*)およびアメリカトウブアブラコウモリ(*Pipistrellus* sp)が保有する変異株と考えられた。患者の唾液あるいは髄液に経皮的または粘膜曝露した可能性があるため、合計46人(4人の関係者および42人の医療従事者)が曝露後予防(PEP)を受けた。

症例 2

10月12日、ニュージャージー州ウォレン郡の32歳男性が、右肩および頸部に痛みを感じた。痛みは悪化し、嘔吐、悪寒、咽頭痛も生じたため、10月13日に救急救命室を受診し、経口抗生剤および麻酔剤の喉スプレーを処方された。さらに発熱、不眠

症、激越、嚥下困難を訴えてかかりつけ医を受診後、10月14日に最初の病院に入院した。構音障害、幻覚、筋痛、104F(40℃)の発熱を発現し、10月15日に専門病院に転院。専門病院で、臨床検査値が末梢血 WBC 数 10,800/uL、クレアチンホスホキナーゼ 2500U/L(正常値:35-185 U/L)、CSF 中タンパク質 61mg/dL、CSF 中 WBC 数 1/uLであった。CT 検査は正常と報告され、有熱性症候群のため、経験的な広域抗生物質投与を開始。翌日、気道確保のため待機的挿管を行い、破傷風およびヘルペス脳炎の疑いのため治療を開始した。

10月17日、狂犬病が疑われ、血清、唾液、CSF、涙液、項部皮膚生検標本が CDC に送付された。血清および CSF は狂犬病ウイルス中和抗体陰性であった。10月20日、項部の生検標本は DFA 検査で狂犬病抗原陽性であることが判明し、その後、nested RT-PCR でも確認された。唾液および涙液も nested RT-PCR 法で陽性であった。ウイルス RNA のヌクレオチド配列分析により、シルバーコウモリ (*L. noctivagans*) およびアメリカトウブアブラコウモリ (*Pipistrellus* sp) が保有する変異株と考えられた。患者は重度の低血圧および腎機能不全を発症し、10月23日に死亡した。剖検時に採取した脳組織標本は、RT-PCR で狂犬病ウイルス陽性であった。

初診時、患者はペットとして飼っていた 2羽のインコとの接触はあるが、他の動物の曝露はなかったと述べた。さらに患者の妻に曝露歴を聴取したところ、7月上旬に患者の自宅の居間でコウモリが発見され、曝露機会が 2回あったことが判明した。患者は、手に持った布でコウモリを捕獲し、戸外に放した。患者も妻も、患者がコウモリに咬まれたかどうかは思い出せなかった。

州および現地の衛生局職員による調査では、患者と家族は、手入れの悪い、古い 2階建ての木造アパートに住んでいた。屋根裏の煙突の周囲および屋根用スレートの間隙に隙間が多数あった。10月に調査したときにコウモリはいなかったが、屋根裏にコウモリのグアノが大量にあったことから、夏には屋根裏に 200羽ものコウモリがいたことが示唆された。

患者の唾液に経皮的または粘膜曝露した可能性があるため、合計 50人(8人の関係者、最初の病院の医療従事者 22人、専門病院の医療従事者 20人)が PEP を受けた。

編集部注

1997年に米国では 4例のヒト狂犬病が報告され、うち 2例が本報告の症例である。上記 2症例は、1971年以降ニュージャージー州で初めて発生したヒト狂犬病症例と同期間にテキサス州で発生した 12例目の症例である。テキサス州で診断された 12例のうち、7例(58%)はイヌやコヨーテが保有する狂犬病ウイルス変異株が関与し、上記症例を含めて 3例(25%)はコウモリが保有する狂犬病ウイルス変異株が関与していた。

1980年以降、米国で診断された 36例の狂犬病症例のうち 21例(58%)はコウモリが保有する狂犬病ウイルスが関与しており、21例中 15例(71%)がシルバーコウモリとアメリカトウブアブラコウモリが保有する狂犬病ウイルスが関与していた。

コウモリはヒトに狂犬病ウイルス変異株を感染させる野生動物宿主としてますます重要なものと考えられている。最近の疫学的データによると、狂犬病ウイルスの伝播は、コウモリによる小さい咬傷からも起こりうることを示唆される。(陸生肉食動物によ

る咬傷と比較して)コウモリによる咬傷が小さいことや明確な曝露歴が聴取できない状況から、医療従事者がコウモリによる狂犬病のリスクを判断するのが困難となることがある。

ヒトがコウモリに曝露された可能性がある場合は、可能であれば問題のコウモリを安全な方法で捕獲し、現地または州衛生局に提出して狂犬病の診断を行うべきである。コウモリが検査でき、狂犬病陰性と判明した場合を除き、コウモリに咬まれたり、引っかかれたり、粘膜曝露を受けたヒト全てに PEP が推奨される。上記 2 症例はコウモリとの接触はあったものの、咬まれたとは報告されていない。1980 年以降に報告された、コウモリが保有する狂犬病ウイルス変異株による 21 例のヒト狂犬病のうち、明確なコウモリ咬傷の既往があるのは 1 例のみである。そのため、咬傷、擦過傷、粘膜への接触が証明できない場合でも、その種の接触があったと推測できる状況(例えば、目覚めたときに室内にコウモリがいた場合、子供だけ、あるいは精神障害者、薬物中毒者などのいる室内で成人がコウモリを発見した場合)では PEP が適応となる。この勧告は、現行の予防接種諮問委員会 (ACIP) ガイドラインと併せて採用すれば、正確な曝露歴が得られない場合にも医療従事者の能力が最大限発揮され、不必要な PEP を最小限に抑えられると考えられる。ACIP は最近、PEP におけるヒト狂犬病免疫グロブリン (HRIG) の投与法を変更し(表 1 省略)、HRIG をできるかぎり多量に咬傷部位周囲に投与するよう勧告している。免疫グロブリンが残った場合は、ワクチン接種部位からできるだけ離れた部位に筋注する。

コウモリ狂犬病は米国大陸部の 49 州で記録されているこのためコウモリ狂犬病予防

にあたっては、コウモリ個体数を抑制する戦略は実行可能性・現実性のいずれの点でも低く、また望ましいものでもない。従ってヒトおよび家畜がコウモリと接触するのを最小限に抑えることが望ましい。侵入口の疑いがあれば封鎖し、コウモリを物理的に家屋や周囲の建物から排除する必要がある。さらに、取り扱いに慣れない人や、ワクチン未接種の人は十分な安全策をせずにコウモリに触れてはならず、また、コウモリをペットとして飼育すべきではない。上記 2 症例に関連して、多数の医療従事者が PEP を受けた。一般的な予防措置を遵守することにより、感染性が疑われる体液に粘膜や傷のある皮膚に曝露されたために PEP を要する医療従事者の数は最小限に抑えられるはずである。

文献 1998-2 文献入手不可

(No authors listed A case of human rabies in Russia (Siberia). *Commun Dis Intell.* 1998 ; 22 : 154.)

D. 考察

入手できた狂犬病症例報告を翻訳した。翻訳した症例は 32 例あった。うちイヌから感染を受けたと考えられる症例は 6 例、アライグマからの感染が 1 例、臓器移植を介して感染した例が 4 例あり、残る 21 症例はコウモリから感染したものと考えられた。コウモリから感染した 21 例のうち、英国、デンマーク、オーストラリアから報告された 3 症例は古典的な狂犬病ウイルス感染による狂犬病ではなく、2 例はヨーロッパコウモリリッサウイルス (EBLV) によるものであり、1 例はオーストラリアリッサウイルス (ABL) 感染による狂犬病であった。

イヌやネコへの狂犬病ワクチン接種率が
高く、都市部にイヌ狂犬病が根絶された米
国やカナダでは、イヌからの感染により狂
犬病患者は輸入例のみで、国内での狂犬病
感染源としてもっとも重要な動物はコウモ
リになっている。

翻訳した 32 症例の中で、回復した症例
は 1 例のみであり、狂犬病が現在でも治癒
させがたい疾患であることが示されてい
る。

同一臓器提供者から臓器移植を受けて狂
犬病を発病した症例が 4 例報告されていた

が、これらの症例は狂犬病の生前診断のむ
ずかしさ、臓器移植に伴う感染の危険性を
あらためて示している。報道によれば、日
本では国内での臓器提供数が十分でないた
め、狂犬病常在地に臓器移植を受けに行く
日本人もいるとのことであるが、今後日本
でも臓器移植を介した輸入狂犬病の発生が
起こる可能性も考えておくべきであろう。

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

狂犬病症例

| 文献番号 | 症例番号 | 年齢 | 性 | 感染源 | 感染地 | ウイルス | 備考 |
|--------|------|------|---|-------|---------|------|--------|
| 2007-1 | 1 | 10 | 女 | コウモリ | 米国 | | |
| | 2 | 11 | 男 | イヌ | フィリピン | | 輸入例 |
| 2006-1 | 1 | 10 | 男 | コウモリ | 米国 | | |
| 2005-1 | 1 | 41 | 男 | イヌ | ハイチ | | 輸入例 |
| 2005-2 | 1 | 51 | 男 | イヌ | インド | | 輸入例 |
| 2005-4 | 1 | 記載なし | 男 | イヌ | インド | | 輸入例 |
| 2005-5 | 1 | 18 | 男 | イヌ | ミャンマー | | 輸入例 |
| 2005-8 | 1 | 30 | 女 | イヌ | インド | | 輸入例 |
| 2004-2 | 1 | 15 | 女 | コウモリ | 米国 | | 回復例 |
| 2004-3 | 1 | ? | 男 | 肝臓移植 | 米国 | | 臓器移植 |
| | 2 | ? | 女 | 腎移植 | 米国 | | 臓器移植 |
| | 3 | ? | 男 | 腎移植 | 米国 | | 臓器移植 |
| | 4 | ? | ? | 血管片移植 | 米国 | | 臓器移植 |
| 2004-4 | 1 | 66 | 男 | コウモリ | 米国 | | |
| 2003-1 | 1 | 25 | 男 | アライグマ | 米国 | | |
| 2003-2 | 1 | 20 | 男 | コウモリ | 米国 | | |
| 2003-3 | 1 | 52 | 男 | コウモリ | 米国 | | |
| 2003-5 | 1 | 55 | 男 | コウモリ | 英国 | | EBLV2a |
| 2002-1 | 1 | 13 | 男 | コウモリ | 米国 | | |
| 2002-2 | 1 | 28 | 男 | コウモリ | 米国 | | |
| 2002-5 | 1 | 7 | 男 | コウモリ | チリ | | |
| 2000-2 | 1 | 49 | 男 | コウモリ | 米国 | | |
| | 2 | 26 | 男 | コウモリ | 米国 | | |
| | 3 | 47 | 男 | コウモリ | 米国 | | |
| | 4 | 47 | 男 | コウモリ | 米国 | | |
| | 5 | 69 | 男 | コウモリ | 米国 | | |
| 2000-3 | 1 | 9 | 男 | コウモリ | カタ | | |
| 2000-5 | 1 | 37 | 女 | コウモリ | オーストラリア | | ABL |
| 2000-6 | 1 | 44 | 男 | コウモリ | デンマーク | | EBLV5 |
| 1999-1 | 1 | 29 | 男 | コウモリ | 米国 | | |
| 1998-1 | 1 | 71 | 男 | コウモリ | 米国 | | |
| | 2 | 32 | 男 | コウモリ | 米国 | | |

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|---------------------|-------------|-----------------|--------|-----|------|-----------|
| 赤尾信明 | 宿主のふしぎ | 目黒寄生虫館+研究有志 | 寄生虫のふしぎ | 技術評論社 | 東京 | 2008 | 35-76 |
| 赤尾信明 | 寄生虫症 | 岡島重孝・服部光雄 | 家庭の医学大事典 | 小学館 | 東京 | 2008 | 2107-2110 |
| 丸山総一 | 食中毒とその予防 | 酒井健夫, 上野川修一 | 食と安全 | 朝倉書店 | 東京 | 2008 | 77-88 |
| 丸山総一 | ライフステージから見た犬と猫の健康管理 | 猪熊壽 | 人と動物の共通感染症とその予防 | IBS 出版 | 東京 | 2008 | 109-131 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|----------------------------|----|-----------|------|
| 柳澤如樹, 高山直秀, 菅沼明彦 | 国産狂犬病ワクチンを用いた WHO 方式による狂犬病曝露前免疫の検討 | 感染症学雑誌 | 82 | 441-444 | 2008 |
| Jin, Z. Akao, N. Ohta, N. | Prolactin evokes lactational transmission of larvae in mice infected with <i>Toxocara canis</i> | Parasitology International | 57 | 495-498 | 2008 |
| Jin, Zon Fan Akao, Nobuaki Nobuta, Takiko Ohta, Nobuo | An improved method for recovery of muscle-stage larvae from mice infected with <i>Toxocara canis</i> | Journal of Parasitology | 94 | 1164-1165 | 2008 |
| Maeda, Takuya Haruyasu Yamada | Unusual radiological findings of Fasciola | Internal Medicine | 47 | 449-452 | 2008 |

| | | | | | |
|--|---|----------------------------|----|-----------|------|
| Nobuaki Akao Mutsunori Iga Tokiomu Endo Tomohiko Koibuchi Takashi Odawara Aohichi Iwamoto Takeshi Fujii | hepatica infection with a huge cystic and multilocular lesions | | | | |
| Masahide Yoshikawa Mariko Nishiofuku Kei Moriya Yukiteru Ouji Shigeaki Ishizaka Kei Kasahara Keiichi Mikasa Toshiko Hirai Youka Mizuno Shuhei Ogawa Haruhiko Maruyama Nobuaki Akao | A familial case of visceral toxocariasis due to consumption of raw bovine liver | Parasitology International | 57 | 525-529 | 2008 |
| Masahide Yoshikawa Yukiteru Ouji Mariko Nishiofuku Kei Moriya Kei Kasahara Kei-ichi Mikasa Youka Mizuno Shuhei Ogawa Nobuaki Akao | Visceral toxocariasis from regular consumption of raw cow liver | Internal Medicine | 47 | 1289-1290 | 2008 |
| 赤尾信明 | イヌ回虫症 | 化学療法の領域 | 24 | 1351-1357 | 2008 |
| 赤尾信明 太田伸生 | 動物由来回虫症 | SA Medicine | 10 | 64-69 | 2008 |

| | | | | | |
|------------------------------|---|-----------------------------|----|----------|------|
| 赤尾信明 | ヒトのトキソカラ症と新しい動物モデル | 獣医寄生虫学雑誌 | 7 | 7-12 | 2008 |
| Jin Z, Akao N, Ohta N et al. | Prolactin evokes lactational transmission of larvae in mice infected with <i>Toxocara canis</i> . | Parasitology International. | 57 | 495-498. | 2008 |

国産狂犬病ワクチンを用いた WHO 方式による 狂犬病曝露前免疫の検討

¹⁾ 東京都立駒込病院感染症科, ²⁾ 同 小児科
柳澤 如樹¹⁾ 高山 直秀²⁾ 菅沼 明彦¹⁾

(平成 19 年 11 月 7 日受付)

(平成 20 年 6 月 12 日受理)

Key words: rabies, pre-exposure immunization, vaccine

要 旨

本邦での狂犬病曝露前免疫は、組織培養不活化ワクチン 1 回量 1.0mL を 4 週間隔で 2 回、その後 6~12 カ月後に 1 回皮下注射する方式が標準である。この方式では、多くの渡航者にとって、時間的な制約から 3 回の基礎免疫を完了することは極めて困難である。WHO では曝露前免疫を行う方法として、初回接種日を 0 日として、0, 7, 28 日に狂犬病ワクチンを接種することを推奨している (WHO 方式)。WHO 方式を用いれば、1 カ月で基礎免疫を完了することが可能であるが、国産の組織培養不活化狂犬病ワクチンを用いて、WHO 方式による曝露前免疫の有効性や安全性は、これまで検討されていない。

同意を得た健康成人 26 名を対象に、国産の狂犬病ワクチンを WHO 方式に従って 0, 7, 28 日に接種し、血中抗狂犬病抗体価の測定を 2 回目接種直前 (7 日目)、2 回目接種 3 週間後 (28 日目)、および 3 回目接種後 2 週間 (42 日目) に施行した。28 日目の抗体価は、0.5EU/mL 以下であった 3 例を除いて、0.7~3.5EU/mL であった。42 日目には、全員の抗体価が 1.6EU/mL 以上であり、十分な抗体上昇が見られた。WHO 方式による曝露前免疫法は、本邦の標準法に劣らず効果的であった。また、発赤や疼痛など局所副反応は認められたが、全身副反応など重篤な有害事象は認めなかった。国産の組織培養不活化ワクチンを使用した WHO 方式による狂犬病曝露前免疫の有効性と安全性は、共に高いと考えられる。

[感染症誌 82: 441~444, 2008]

序 文

世界保健機関 (WHO) は、狂犬病流行地において動物による咬傷を受けた場合、抗狂犬病免疫グロブリン (RIG) の投与と組織培養不活化ワクチン接種による曝露後発症予防を勧告している¹⁾。一方、曝露前免疫を受けていれば、RIG の投与は不要となる。RIG は世界的に不足しており、入手が容易でないうえ、日本では市販されていない。曝露後免疫の効果を確実にするうえで、狂犬病曝露前免疫を行っておくことは重要である。

本邦での狂犬病曝露前免疫は、組織培養不活化ワクチン 1 回量 1.0mL を 4 週間隔で 2 回、その後 6~12 カ月後に 1 回皮下注射する方式が標準である²⁾ (標準法)。しかし、多くの渡航者は海外渡航が決定してから、出国までの時間が 1~2 カ月程度であるため、本

邦の標準法では 3 回の基礎免疫を完了することは困難である。このため、狂犬病常在国への渡航者や長期滞在者の多くは、狂犬病ワクチン接種を 2 回だけ済ませ、出国している³⁾。

狂犬病曝露前免疫を行う方法として、WHO では初回接種日を 0 日として、0, 7, 28 日に力価が 2.5IU/mL 以上の組織培養不活化狂犬病ワクチンを三角筋上部へ筋注することとしている⁴⁾ (WHO 方式)。この方法では、1 カ月間で基礎免疫を完了することができる。世界的に標準的な方法であるが、国産の組織培養不活化ワクチンを用いて、その有効性や安全性を検討した報告はこれまでにない。

今回我々は、同意を得た健康成人に対して、国産の組織培養不活化ワクチンを用いて、WHO 方式による狂犬病曝露前免疫の有効性と安全性を調査した。

別刷請求先: (〒113-8677) 東京都文京区本駒込 3-18-22
東京都立駒込病院感染症科 柳澤 如樹

対象と方法

1. 対象

これまで狂犬病ワクチンの接種歴がなく、接種を希望された海外派遣予定者 26 人を対象とした。本調査の目的、調査項目、接種ワクチンと予想される副反応について文書、および口頭で説明し、WHO 方式による狂犬病曝露前免疫を行うことの同意を得た。尚、本研究に先立って、当院の倫理委員会に研究計画書を提出し、承認を得た。

2. 接種ワクチン及び接種方法

化学及血清療法研究所（化血研）製組織培養不活化狂犬病ワクチンのロット RB02（1, 2 回目接種の全て、3 回目の 18 例）と RB03（3 回目の 8 例のみ）を用いた。狂犬病ワクチンは溶解液 1.0mL で溶解した後、利き腕とは反対側の上腕に全量を皮下注射した。狂犬病ワクチンは WHO 方式に従って、初回接種日を 0 日として、0, 7, 28 日の計 3 回接種した。

3. 局所および全身副反応

被接種者には発赤、腫脹、疼痛、掻痒感などの自覚症状の有無について観察して、次回接種時および採血時に報告するように依頼した。

4. 抗体検査

血中抗狂犬病抗体価は、2 回目接種直前（7 日目）、2 回目接種 3 週間後（28 日目）、および 3 回目接種後 2 週間（42 日目）に測定した。1, 2 回目の抗体価測定日は、2 回目、3 回目のワクチン接種日に合わせた。3 回目の抗体価測定日に関しては、過去の報告ではワクチン接種 2~3 週間後に測定されており⁴³⁾、本研究でもそれに倣い 3 回目接種後 2 週間とした。抗体価は、化血研臨床検査センターに依頼して、Platelia™ rabies kit (BIO-RAD Laboratories) を用いて、ELISA 法で測定した。

結 果

1. 対象者の年齢分布

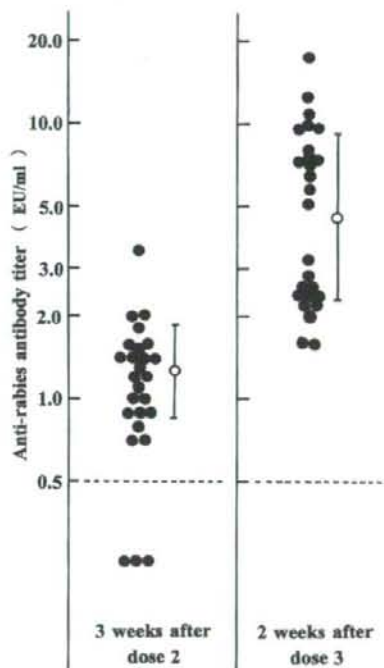
対象者は健康な男性 26 例であった。年齢分布は 25 歳から 55 歳で、20 歳代が 12 例、30 歳代が 12 例、40 歳代が 1 例、50 歳代が 1 例であり、平均年齢は 31.1 ± 6.5 歳であった。

2. 血中抗狂犬病抗体価

2 回目接種直前（7 日目）の血中抗狂犬病抗体価は、全例が 0.5EU/mL 未満で陰性であった。2 回目接種 3 週間後（28 日目）の抗体価は、0.5EU/mL 以下であった 3 例を除いて、0.7~3.5EU/mL であり、抗体陽性者の幾何平均値は 1.3EU/mL であった。3 回目接種後 2 週間（42 日目）には、28 日目の検査で 0.5EU/mL 以下であった 3 例も含めて、全例の抗体価が陽性となった。抗体価は 1.6~17.2EU/mL で、幾何平均値は 4.6EU/mL であった。42 日目の抗体価は上昇が大き

Fig. 1 Anti-rabies antibody titers examined 3 weeks after dose 2 and 2 weeks after dose 3.

Japanese rabies vaccine was injected subcutaneously on days 0, 7, and 28 and blood samples were taken on days 7, 28, and 42. Solid circles : anti-rabies antibody titers for each subject examined (left column - titers examined 3 weeks after dose 2; right column - titers examined 2 weeks after dose 3). Open circles : geometric mean titers among subjects with positive titers, with solid vertical lines indicating \pm SD. Dotted horizontal line : protective level against overt rabies reported by the World Health Organization.



い群（A 群）と、比較的小さい群（B 群）に分かれていた（Fig. 1）。A 群は 14 例からなり、幾何平均抗体価は 8.4EU/mL であった。B 群は 12 例からなり、幾何平均抗体価は 2.3EU/mL であった。

3. 接種後の局所および全身症状

3 回のワクチン接種期間中に、ワクチン接種部位に発赤を認めた例は 2 例、腫脹を認めた例は 4 例、疼痛を認めた例は 2 例、掻痒感を認めた例は 1 例であった。発熱、頭痛、全身倦怠感などの全身症状を報告した例はなかった。

考 察

本邦での標準法を用いて、海外渡航前に3回のワクチン接種を行い、基礎免疫を完了することは多くの渡航者にとって困難である。しかしWHO方式による狂犬病曝露前免疫では、1カ月で基礎免疫を完了することが可能である。狂犬病は発症すれば、ほぼ100%死に至る疾患であり、ワクチン接種が唯一の狂犬病予防死を免れる手段であることを考えれば、出国までの時間が限られた渡航予定者にとって、1カ月で基礎免疫が完了できることの利点は極めて大きい。

本調査において、ワクチン2回目接種3週間後(28日目)に測定した抗体価は、3例の陰性例を除いて、良好な抗体上昇が見られた。3回目のワクチン接種終了後2週間(42日目)で測定した血中抗狂犬病抗体価は、全例1.6EU/mL以上となり、幾何平均値は4.6EU/mLであった。これはWHOが定める発症防御レベル(0.5IU/mL)を大きく超えるものである。2回目接種後の抗体価が陰性であった3例も、ワクチン3回接種2週間後(42日目)の抗体価は、それぞれ2.2EU/mL、2.4EU/mL、5.1EU/mLと上昇が認められ、本法の有効性は十分高いと考えられた。基礎免疫完了後の抗体価が上下2群に分かれ、免疫応答が良い群とそれほどではない群が存在することが示唆された。3回目ワクチン接種の際に、ロットRB03を8例(31%)に使用したが、それぞれ上下の2群に分散しており、抗体価がロットの違いによるものではないと考えられた。抗体価が2群に分かれた明らかな理由は不明であり、今後の検討が必要である。接種部位の発赤や腫脹は見られたものの、全身副反応など重大な有害事象は認められなかった。

標準法を用いての狂犬病曝露前免疫の効果に関しては、皮内・皮下併用群と標準法を用いた群のワクチン投与後の抗体価の推移について検討した高山らの報告に見られる⁵⁾。標準法を用いた群において、2回目接種6カ月後の幾何平均中和抗体価は0.4IU/mL以下であったが、ワクチン接種4週間後で測定した幾何平均中和抗体価は2.7IU/mLであった。今回の接種試験では採血時期をはじめ、その対象群の年齢、性別、人数や抗体測定法などに違いがあるため、厳密な比較は不可能である。また、抗体価測定は42日目終了とし、抗体価の持続性に関しても検討は行っていない。しかし、上述の報告から明らかであるように、時間とともに狂犬病抗体価は減衰するものの、ワクチン接種後にすみやかに良好な抗体上昇がみられることから、1カ月間で2回のワクチン接種のみでも十分ブライミング

効果があると考えられる。WHO方式は1カ月間でワクチン接種を3回行うため、本方式による曝露前免疫は標準法と比較しても、少なくとも同等以上の効果が期待できると考えられる。

2006年11月、国内で36年ぶりに相次いで輸入狂犬病患者が発生した⁶⁾。交通手段の発達により、日本から数時間で狂犬病常在地に渡航できることを考えると、今後も輸入狂犬病患者が発生する可能性は十分認識しておく必要がある。今後新たな狂犬病患者を出さないためにも、海外渡航者への情報提供、注意喚起を行うとともに、ワクチンが接種できる医療側の体制を早急に整備する必要がある。また、本邦でRIGの入手が困難である以上、曝露後免疫をより確実にし、狂犬病犠牲者をなくすためには、狂犬病曝露前免疫を行うことが重要である。WHO方式による狂犬病曝露前免疫は、短期間で基礎免疫を完了することができる有用な接種方式であり、今回の調査により国産の狂犬病ワクチンを用いても、その効果や安全性は高いことが明らかになった。出国までに時間が限られた狂犬病常在地への渡航者には、WHO方式による曝露前免疫を勧めてよいと考える。

本研究は厚生労働科学新興・再興感染症研究事業による研究費補助を受けた。

文 献

- 1) Current WHO guide for rabies pre and post-exposure treatment in humans. Geneva: World Health Organization, 2002. http://www.who.int/rabies/en/WHO_guide_rabies_pre_post_exp_treat_humans.pdf.
- 2) 木村三生夫, 平山宏宗, 堺 春美: 予防接種の手引き第11版. 近代出版, 東京, 2006: p. 327-31.
- 3) 高山直秀: 狂犬病. 化学療法の領域 2006; 22: 1090-4.
- 4) 柳澤如樹, 高山直秀, 菅沼明彦: 国産狂犬病ワクチンの皮内接種によるヒトへの狂犬病曝露前免疫の検討. *Progress in Medicine* 2007; 27: 2937-9.
- 5) 高山直秀, 万年和明, 井戸田一郎, 加藤康幸: ヒトへの皮内および皮下接種併用法による狂犬病曝露前免疫の検討. *臨床とウイルス* 2001; 29(5): 395-7.
- 6) 山本舜悟, 岩崎千尋, 大野博司, 二宮 清: 本邦36年ぶりの狂犬病輸入症例の報告—京都の事例. *病原微生物検出情報* 2007; 28: 63-4.
- 7) 高橋華子, 相楽裕子, 藤田せつ子, 林 宏之, 吉田幸子, 井上 智, 他: 36年ぶりに国内で発症した狂犬病の臨床経過と感染予防策. *病原微生物検出情報* 2007; 28: 64-5.