

[症例02-4] 6歳女児が4日間続く発熱、液体の嚥下困難、羞明、幻視および2日間の知覚異常のため、NIMHANS(インド、バンガロール)の神経内科に入院した。女児は20日前に野良イヌに顔面と両手を咬まれていたが、このイヌは地域で他の人にも咬傷を負わせていた。加害イヌは4日後に死亡した。女児は0、3、7日目に精製ニワトリ胚細胞ワクチン(PCECV, Rabipur)の投与を受けた。局所創傷治療は行われず、狂犬病免疫グロブリン(RIG)も投与されなかった。診察時、女児は意識混濁していたが、単純な指示に従うことはできた。神経学的検査では、両脚のわずかな脱力があり、腱反射の亢進も認められた。通常の検査結果は正常範囲内であった。この時点で、単純および造影コンピュータ断層撮影(CT)で異常所見は認められなかった。頻度は低いものの、PCECVの神経学的合併症の可能性が高いと考えられ、メチルプレドニゾン、抗生物質、補液を開始し、保存的治療を行った。曝露後発症予防を完了するため、入院3日目にヒト二倍体細胞ワクチン(HDCV)を1回接種した。女児の状態は全く改善せず、4日目には昏睡状態となった。唾液の分泌が多く口腔内は泡沫状であり、多量の発汗がみられた。この時点で焦点運動発作も発現していた。MRIでは脳幹神経節、脳幹、大脳皮質のT2強調画像で高信号域が認められ、ワクチン投与後の脱髄よりは脳炎が示唆された。この時点で狂犬病脳炎の可能性が高いと考えられ、女児の血清および髄液検体で狂犬病抗体の抗体価が異常に高く、反復検査で有意に上昇していたことから、その可能性が裏付けられた。発症8日目の血清および髄液の狂犬病抗体価(世界保健機構(WHO)によるマウス中和試験により測定)はそれぞれ64倍と8倍で、これらは発症15日目までに512倍と512倍、発症22日目までに56,000倍と32,000倍、発症90日目には最大値の265,000倍と124,000倍にまで上昇した。細胞培養狂犬病ワクチンの接種後にこのような抗体価の上昇は報告されていないため、狂犬病の可能性が高

いと考えられた。患者の項部皮膚生検検体の凍結組織切片での直接免疫蛍光法検査は狂犬病抗原陰性で、角膜検査も陰性であった。髄液で細胞の増加が認められたが、マウス接種法およびNeuro 2a細胞接種法でウイルスは分離できなかった。しかし、Tibblingらの方法により、4回の検査で髄液中の髄腔内抗体産生が確認され、狂犬病脳炎の診断が裏付けられた(表1:省略)。女児は3ヵ月間昏睡状態にあったが、保存的治療は継続された。ステロイドを漸減・中止し、その後2ヵ月間で徐々に意識レベルの改善が認められた。5ヵ月目の終わりまでには、単純な指示には応じるようになり、経口での摂食も可能となった。この間、上下肢で硬直が認められ、下肢の不随意運動や強直性発作様姿勢も時折認められた。

6ヵ月後、患者は定期的を受診するよう指示され、退院した。女児は昨年3回の診察を受けているが、大きな改善はみられなかった。しかし、血清および髄液の両方で狂犬病抗体価は低下し、発症11ヵ月目には46,000倍と8,200倍であった。

発症18ヵ月後も、女児の生存が報告されている。

インドは狂犬病常在国で、毎年約3万例のヒト狂犬病死が報告されている。感染媒介動物の95%以上はイヌである。

ヒト狂犬病は現在も致死的な疾患と考えられているが、時折回復例が報告される。今回、イヌ咬傷を受けた後に脳炎を発症し、細胞培養狂犬病ワクチンによる不完全な治療を受けた6歳女児の症例を報告した。狂犬病ワクチン接種による神経学的合併症と狂犬病脳炎の2つの診断の可能性があげられた。疫学的、臨床的、画像診断、血清学的な所見を全て考慮し、著者らは狂犬病の回復症例の可能性があると考えている。女児を攻撃したイヌは狂犬病の症状を呈し、数人に咬みつき、4日のうちに死亡したことから、おそらく狂犬病であったと考えられる。症状の経過中、ウイルスは分離されず、か

つウイルス抗原は検出されていないが、この診断を裏付ける強力な間接的所見があると考えている。血清と髄液の狂犬病抗体の抗体価が高く、有意で持続的な上昇も認められたほか、髄腔内抗体産生も認められ、4回のワクチン接種のみによるものとは考えられなかった。また、女兒には狂犬病ワクチン接種歴や狂犬病曝露の既往はなかった。MRI 所見では、ワクチン接種後の脱髄よりはむしろ脳炎を示唆していた。発症11ヵ月後も、髄液中の狂犬病抗体の高抗体

価は持続していた。女兒は全快しておらず、現在も四肢の硬直、振戦、不随意運動を有しており、これらはおそらく脳炎症状の後遺症と考えられる。こうした稀な報告に加え、動物における狂犬病回復例についての報告が複数存在することを踏まえ、狂犬病患者の生存期間を延長するための厳密な集中的治療法の確立が医師に求められている。それによりウイルスが消滅し、部分的回復もしくは完全回復の可能性はある。

## ヒト狂犬病症例：米国テネシー州，2002年

(CDC MMWR 2002;51:828-829)

2002年8月31日、フランクリン郡(テネシー州)在住の13歳男児が、ギンイロコウモリおよび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変異株による狂犬病脳炎のため死亡した。本報告は、テネシー州衛生局(TDH)の調査結果の概要である。コウモリ、あるいはその他の野生動物、野良イヌや野良ネコ、病気の家畜に素手で接触してはならないが、コウモリに素手で触った場合は、かかりつけ医を受診し、曝露について現地の公衆衛生局職員に報告すべきである。

[症例02-5] 8月21日、患者は頭痛および頸部痛を訴え、翌日、右腕の麻痺および脱力、37.8℃の発熱を示した。8月24日、これらの症状に加えて複視を呈したため、現地病院の救急外来を受診し、「肉離れ」と診断されて帰宅した。8月25日に現地病院の救急外来を再び受診した。再受診時の症状は39.0℃の発熱、右腕脱力、発語不明瞭、複視、項部硬直、嚥下困難であった。末梢血白血球数は10,000/ $\mu$ L(正常値4.3-11.0/ $\mu$ Lで)、リンパ球83%。髄液の検査で白血球数220/mL(正常値:0-7/mL)、リンパ球80%、蛋白質濃度96mg/dL(正常値:5-40mg/dL)、

グルコース濃度57mg/dL(正常値:40-80mg/dL)であった。頭部CT検査で限局性病変を認めず、患者は地域の小児病院へ搬送された。

8月26日、意識状態の悪化および流涎過多のため呼吸困難となり、挿管および人工呼吸を開始し、興奮のため鎮静を行った。限局性神経学的症状および流涎過多から狂犬病を疑い、テネシー州衛生局に通知した。患者の意識状態は急激に悪化し、翌朝には無反応で、鎮静薬は必要でなくなった。8月31日、脳死が宣告され、支持療法を中止し、患者は死亡した。

患者の血清、髄液、唾液、項部皮膚生検検体を8月27日に採取し、CDCに送付した。血清および髄液の間接蛍光抗体検査で、狂犬病ウイルス抗体は検出されなかった。項部皮膚生検検体は、直接蛍光抗体法で狂犬病ウイルス抗原陰性であった。8月29日、血清、髄液、唾液の追加検体をCDCに送付した。8月30日、血清および髄液から狂犬病ウイルス抗体が検出された。8月29日に採取した項部皮膚生検検体および唾液は、逆転写PCR法で狂犬病ウイルスRNA陽性であった。ウイルスは遺伝子配列解析により、ギンイロコウモリとアメリカトウブアブラコウモリの保有する変異株と確認された。

患者の家族は、ネコ、イヌ、ウマなどの数匹のペットを飼育していたが、いずれも感染していなかった。両親は、患者が7月1日頃の日中、近くの湖で地面に落ちているコウモリを発見し、自宅に持ち帰ったことを報告した。同日にコウモリは逃がしており、他の家族がコウモリを素手で触ることはなかった。患者はコウモリに咬まれたとは報告していないが、調査時点で患者に直接質問はできなかった。家族は動物咬傷に気づかず、患者はコウモリとの接触に関して診療を受けていない。家族は、コウモリが狂犬病に感染する可能性があること、狂犬病ウイルスをヒトに伝播する可能性があることを知らなかった。

4名の家族および他の親戚1名が、患者の唾液への接触によりウイルスに曝露された可能性があるため、狂犬病曝露後発病予防(PEP)を受けた。また、患者に接触した18人の医療従事者がPEPを受けた。

**編集部注：**本報告は、テネシー州フランクリン郡で起こった、ギンイロ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変異株によるヒト狂犬病症例についての報告である。米国におけるヒト狂犬病症例の発生率は現在も低く、過去10年間では年平均3例が報告されている。1990年以降米国で報告された35症例のヒト狂犬病死のうち、合計26例(74%)はコウモリ由来狂犬病ウイルスに関連している。これは、アジア、アフリカ、南米において、そして、20世紀前半の米国ではヒト狂犬病症例の大半がイヌ由来狂犬病によるものであったことと対照的である。コウモリ型ウイルスによるヒト狂犬病症例が経時的に増加しているのか、あるいは、集中的に調査することにより、効果的にコウモリ由来狂犬病を検出しているのかは不明である。

陸生肉食動物由来狂犬病と比較して、コウモリ由来狂犬病においては、伝播および曝露は非常に複雑である。1990年以降に米国で報告され

た26例のコウモリ由来狂犬病ヒト症例のうち、咬傷が報告されたのは2例のみである。コウモリ由来狂犬病の伝播が不顕性である理由としては以下が考えられる。1)コウモリが狂犬病にかかることがあり、ウイルスをヒトに伝播する可能性があるという知識が一般に知られていないこと。2)コウモリの顎や歯が比較的小さいことから、咬傷が目立たず、痛みもあまりないこと。3)ギンイロコウモリ、アメリカトウブアブラコウモリ由来狂犬病ウイルスにおいて、上皮細胞親和性の上昇および抗原性反応の抑制など、病原性を上昇させるウイルス機構があること。コウモリ由来狂犬病ヒト症例の大部分で咬傷の記録がないことから、咬傷が認識された場合にPEPが適応となるが、それだけではなく、咬まれた可能性がある場合にもPEPを考慮した方が良いであろう。予防接種諮問委員会(ACIP)は、コウモリとの接触時にPEPが推奨されるか、されないかについて個別に概説している。経験のある救急医療医師、感染症専門医、公衆衛生局職員は、複雑な接触歴を有する人々にPEPの実施について助言することができる。

コウモリの狂犬病は米国の大陸部全域で報告されている。多くの曝露が不顕性であるため、ヒトでのコウモリ由来狂犬病の予防は困難となっているが、現行の予防ガイドラインには従わなくてはならない。コウモリが狂犬病ウイルスを伝播することを広く周知する必要がある。狂犬病ワクチン未接種の人や、取り扱いに不慣れた人が不必要にコウモリに触れてはならない。必要であれば、防護手袋を用いて安全措置を講じなくてはならない。また、コウモリはペットとしては不適切である。コウモリを人家および近接した建物から排除しなくてはならない。コウモリへの曝露があった場合、あるいはその可能性がある場合には、公衆衛生局へコウモリを提出することにより、狂犬病ウイルスの検査を行い、適応となる場合は迅速にPEPを行い、高価な予防療法を不必要に行うことを最小限に抑えることができる。

## ヒト狂犬病症例：米国アイオワ州，2002年

(CDC MMWR 2003;52:47-48)

2002年9月28日、アイオワ州リン群在住の20歳男性が、ギンイロコウモリ (*Lasiocorycteris noctivagans*) およびアメリカトウブアブラコウモリ (*Pipistrellus subflavus*) が保有する狂犬病ウイルス変異株の感染による狂犬病脳炎のため死亡した。本例は、アイオワ州における1951年以降初のヒト狂犬病症例である。本報告は、リン郡およびアイオワ州公衆衛生局による症例調査をまとめたものである。住居でコウモリを発見した場合、地域公衆衛生研究所に提出し、狂犬病検査を行う必要がある。

[症例03-1] 9月16日、悪心、嘔吐、広汎性腹痛、息切れ、頭痛、背部硬直を訴えて、男性がシーダーラピッズ病院救急部を受診した。男性はビールを何杯も飲んだと申告し、アルコール中毒を心配していた。鎮吐薬の投与、抗不安薬と制吐薬の処方を受けて帰宅した。同日、診察を求めて再度来院したが、診察を受けずに立ち去った。翌日、同じ症状を訴え再度来院した。再診察時に、敵対感、妄想、幻覚を指摘された。患者は薬物反応あるいは離脱症候群の疑いと診断され入院した。入院24時間後に実施された脳のMRI検査および脳波検査の結果は正常で、興奮の治療のため催眠鎮静薬の複数回投与が行われた。患者の状態は悪化し、38.6℃の発熱および振戦の増悪を来し、その後集中治療を要する難治性の痙攣発作を起こした。9月19日、人工呼吸を開始。アシクロビルおよびセフトリアキソンなどによる脳炎の経験的治療を行い、複数の抗てんかん薬を投与した。9月23日、瞳孔固定および瞳孔反射の欠如を伴う重度の神経学的障害の所見があり、再度行われた頭部の画像検査で初期段階の脳ヘルニアが判明した。頭蓋内圧の減圧手術とともに脳生検(後頭葉)

を実施。処置後、接触および飛沫予防策を開始。9月28日、人工呼吸を中止し、患者は死亡した。

9月25日、狂犬病ウイルス検査のため、後頭葉生検組織切片、髄液、唾液などの臨床検体をアイオワ州立大学衛生研究所(UHL)に提出した。後頭葉生検切片の直接蛍光抗体(DFA)染色は決定的ではなかったが、狂犬病感染が示唆された。9月27日に採取した頂部生検検体を、CDCに送付したところ、DFAで狂犬病ウイルス抗原強陽性であり、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)で狂犬病ウイルスRNA陽性であった。DNA配列解析で、感染したウイルス変異株は、ギンイロコウモリおよびアメリカトウブアブラコウモリで発見された変異株と最もよく類似していることが判明した。UHLによる死後の脳幹および小脳検体のDFA検査により確定診断に至った。

患者の感染源は現在も不明である。コウモリとの明確な接触歴は報告されていない。患者は入院の約12日前にイヌに咬まれているが、このイヌは狂犬病陰性と判明した。患者の自宅へのコウモリ侵入の形跡はなく、家族および関係者は、患者とコウモリとの接触の可能性を示す報告をしていない。

患者は症状発現前には健康に見えた。患者は主として夜間に社会活動をしていた。予備的調査から、複数の人々が、患者と眼鏡、ビン、タバコ、その他粘膜の唾液汚染を引き起こすような媒介物を共用して、患者からのウイルスに曝露された可能性があることが示唆された。患者はミュージシャンで、疾患の前駆期にアイオワ州およびイリノイ州の都市のレコーディングスタジオに旅行していた。患者の家族が、関係者の連絡先の多くを公衆衛生当局に提出できなかったため、家族の同意を得て、狂犬病曝露

後発病予防(PEP)実施のための接触者追跡およびスクリーニングを行うため、患者の名前をマスコミに公表することを決定した。また、群の公衆衛生局の職員は、まだ名乗り出ていない患者の関係者をカウンセリングするため、葬儀に出席した。合計53人の患者の家族および関係者がPEPを受けた。シーダーラピッズ住民以外での曝露の可能性は確認されていない。

数人の病院関係者も、隔離予防策を開始する前に患者の体液に曝露された可能性があることを報告した。9月30日、公衆衛生局員は、曝露の可能性のある病院関係者に対し情報提供を行った。病院経営者は、病院関係者に対し、提供情報に基づき、自分自身のリスク評価を行い、PEP開始に関して決定するよう求めた。5名の医師を含む計71人の病院関係者がPEPを受けた。

**編集部注：**米国でのヒト狂犬病の発生率は、1950年代の年平均11人から1990年代の年平均3人未満まで、過去数十年で急激に減少している。この減少は、飼いイヌの狂犬病発生抑制策の成功に負うところが多い。

咬傷に無関係な(すなわち、不可解な)狂犬病症例—動物咬傷の証明または既往がない症例—は現在、米国のヒト狂犬病症例中最大の部分を占めている。(1950年代には23%であったが、1990年代では全症例の78%である)。記録された最新のヒト狂犬病症例35例のうち、動物咬傷の既往が報告されたのは、7例のみである(5例は海外でのイヌ咬傷で、2例は国内でのコウモリ咬傷である)。大部分の症例は原因不明と報告されており、それにはおそらくいくつかの原因がある。すなわち、神経障害のある患者から詳細な曝露歴を得ることが難しいことや、コウモリなどの非常に小さい哺乳類による咬傷に気づかない可能性があることなどである。

臨床検体から得られたウイルスRNAの分子型決定により、感染したウイルス変異株の迅速な識別は可能であるが、明確な曝露歴がない状況

ではウイルス変異株を同定しても、ヒト狂犬病の感染源を最終確定することはできない。一種の脊椎動物宿主に特異的な変異株は、その自然宿主以外の動物種でも認められるからである。例えば、コウモリの狂犬病ウイルス変異株は飼いネコでも発見されている。しかし、ウイルス変異株の決定により、感染源についての重大な疫学的な手がかりが得られるため、予防策を講じるうえでは重要な情報である。

本症例における、狂犬病ウイルス変異株は、リン郡を含む北アメリカ全域で広く生息しているギンイロコウモリおよびアメリカトウブアブラコウモリが保有するウイルス変異株と最もよく類似していると決定された。単独行動性および森林居住性の動物は、通常はヒトの住居では発見されない。

本症例は、2002年に米国で発表されたヒト狂犬病の3番目の報告である。いずれも、コウモリ変異株と確認されたウイルスが原因と考えられた(2例のギンイロコウモリ、アメリカトウブアブラコウモリ変異株、1例のメキシコオヒキコウモリ変異株)。3症例はいずれも、明確なコウモリ咬傷歴は記録されていない。1990年以来米国で記録された35例のヒト狂犬病死のうち、26例(74%)はコウモリ狂犬病ウイルス変異株に関連しているが、咬傷の既往が記録されているのは2例のみである。ヒト狂犬病は、適切な時期に適切に狂犬病PEPを行うことにより予防できる。しかし、患者が曝露を認識していない場合は、予防策の実施は困難である。

コウモリには、地域生態系において重要な役割を果たしているが、コウモリはヒト狂犬病の感染源になる可能性がある。狂犬病ウイルスがコウモリからヒトに伝播する可能性があることを、一般に知らせることは非常に重要である。コウモリは、ヒトの住居から駆除する必要があり、その際、素手で取り扱ってはならない。住居でコウモリを発見し、不顕性曝露の可能性がある場合は、コウモリを地域公衆衛生研究所に提出し、診断検査を受けなくてはならない。疑

いのある動物の検査を行うことにより、必要に応じて迅速に PEP を確実に実施し、狂犬病ウイ

ルスに曝露されていないヒトでの不必要な予防を最小限に抑えることができる。

## ヨーロッパコウモリリッサウイルス2a の感染による ヒト狂犬病死亡例：スコットランド

(Nathwani D et al. : Clin Infect Dis 2003 ; 37 : 598-601)

英国で過去100年来初となる、固有種コウモリの咬傷に由来するヒト狂犬病症例を報告する。この有益な症例報告はいくつかの教訓を与えてくれる。第1に、英国固有種の食虫コウモリがヒト狂犬病を発症させ得る点、第2に、コウモリを扱う者は狂犬病予防接種が不可欠であり、またコウモリ咬傷患者は曝露後治療が不可欠である点、第3に、急性弛緩性麻痺を呈するとともにウイルス性脳炎の疑いがある者(または一方に該当する者)は、渡航歴に関わらず本人にコウモリ咬傷の既往を尋ねるか、または家族か友人から患者のコウモリ咬傷について聞き出すことが必要である点、第4に、RT-PCR法によりコウモリ狂犬病(EBLV 2a 型感染)の生前診断が実施可能になった点である。

英国は大陸性狂犬病が存在しないと考えられており、固有種によるヒト狂犬病死亡例の直近の記録は1902年であった。しかしながら英国においてドーベントンコウモリ (*Myotis daubentonii*) による狂犬病症例が2例確認された。第1の症例は1996年ニューヘイブンにて、第2の症例は2002年9月ランカシャーにて発生、両症例ともヨーロッパコウモリリッサウイルス(EBLV) 2a 型が原因であった。欧州では EBLV によるヒト狂犬病死亡例が3例報告されている。英国保健省はコウモリ取扱免許取得者に対し、かねてより狂犬病ワクチン接種を推奨してきた。本稿では、英国で発生したワクチン未接種の患者におけるヒト狂犬病症例を報告する。この患者はボランティアでコウモリの取扱および保護を行っており、生前に EBLV2a 型の感染が原因と確認された。

[症例03-2] 55歳の男性が、かかりつけ医が処方した非ステロイド系抗炎症薬に起因するとされた急性吐血により当院を受診した。抗炎症薬は、受診の5日前に発生した左肩の痛みと左上肢の感覚異常としめつけ感に対し、かかりつけ医が処方したものであった。入院当日、患者の血行動態は安定しており、明らかな消化管出血の徴候も見られなかった。患者は芸術家である一方、何年にもわたりコウモリの取扱と保護に従事してきた。最終海外渡航歴は狂犬病発症の7年前(パプアニューギニア)であった。スコットランドのアンガスにおいて複数回、素手をコウモリに咬まれており、直近では受診の19週間前、本人の話によるとドーベントンコウモリにより、左手薬指を咬まれていた。

診察の結果、患者の体温は38.5度であったが、髄膜刺激症状は見られなかった。意識は清明で、左腕の痛みの増悪、両上肢の感覚異常、また主観的な嚥下困難を訴えた。行動は不適切になれなく、中程度の構音障害と注視眼振が認められた。上肢では反射が消失し、下肢では反射の亢進がみられた。体幹、上肢、歩行の失調を呈した。左上肢の知覚異常がみられたが、運動機能の低下はみられなかった。患者は高用量のフルクロキサシリンとアシクロビル、およびシプロフロキサシンの投与を受けた。

入院当日、緊急に頭部 CT 検査および MRI 検査を行った。CT 検査の所見は、左小脳における濃度上昇が示唆された以外は正常と報告された。頭部の MRI 検査は、ガドリニウム造影剤を使用せずに、緊急処置として行われたが、所見は完全に正常であった。頸部の MRI 検査では、

局所的な中心性脊髄の線状高信号が C5から T1 にかけて見られたが、高密度信号はみられなかった。瘻孔の可能性があったが、臨床的重要性があるものとは見なされなかった。入院2日目に患者から採取した髄液の検体は蛋白質が 582mg/L と中程度の上昇を示し、細胞数は正常であった。ギラン・バレー症候群が疑われて、治療のため1日400mg/kg の免疫グロブリンが5日間静注投与された。

入院5日目、患者は急激に錯乱、攻撃性、興奮を示し、鎮静を必要とした。鎮静前のグラスゴー昏睡スケール(GCS)は6であった。2回目のCT検査(造影剤なし)が行われたが、所見は正常であった。この時点での髄液の蛋白質は1,091mg/L、リンパ球は20/HPFであった。入院6日目、患者は急激に衰弱し、右肺の虚脱、換気不全、意識低下(GCS 3)、唾液分泌過多を呈した。恐風症や恐水症はみられなかった。人工換気のため集中治療室に搬送された。意識状態は急速に悪化し、四肢は完全に弛緩した。足底反応検査では間欠的に外側に曲がる反応がみられた。脳波上は非特異的な波型を示し、てんかん性活動の徴候はみられなかった。神経伝導検査は手足の末梢浮腫により困難であった。左上肢の検査は実施しなかった。右尺骨神経、右脛骨神経、左脛骨神経、両腓骨運動神経、および右腓腹感覚神経の検査を行った。右前脛骨および右手小筋群の筋電図検査(EMG)もあわせて実施したところ、運動反応が微弱または皆無であったこと、また手および前脛骨における局所的な急性の部分的神経支配除去が認められたことから、末梢軸索障害が考えられた。この状態は全身性で見られた。腓腹神経反応が比較的維持されている点から、運動神経の軸索障害の可能性が高いと考えられた。

急性進行性で説明のつかない神経疾患、およびこれに伴う昏睡性脳炎、さらにはコウモリ咬傷の既往歴を考え合わせると、EBLV感染による狂犬病様脳炎の診断の可能性が高いと考えられた。確定診断のため、唾液および血液検体、

頸部生検検体、および推定咬傷部位の生検検体(すでに咬傷は治癒しており正確な咬傷部位は不明であった)を採取した。入院7日目に採取した唾液検体はPCR法で陰性であった。その後入院9日目に採取した唾液検体の検査により、第1回のPCR反応における微量のリッサウイルスRNAが確認された。上記2種類の唾液検体をheminested RT-PCR法で検査を行った結果、リッサウイルスRNA陽性であった。確認のため、核蛋白遺伝子の300bp領域のシークエンシングを行ったところ、英国に生息するコウモリから過去に分離したEBLV 2a型2株と98%の相同性を示した。シークエンシングのデータは本症例のウイルスがEBLV 2a型株であることを確認するものだが、1996年と2002年に英国に生息するコウモリから分離したEBLV 2型ウイルスとは遺伝子上異なるものである(未発表)。シークエンシングは検体受領から36時間以内に行い、死後の検体がないことから、本症例がリッサウイルス感染によるものであることの唯一の確認となった。

唾液検体は、ヒト神経芽腫細胞に対して培養でもマウス接種でも比較的毒性が高いため、従来の狂犬病診断方法では、狂犬病組織培養接種法(RTCIT)でもマウス接種法(MIT)でもウイルス分離ができず、また髄液検体、皮膚生検検体からもウイルスを分離できなかった。髄液および血液中 EBLV 抗体は、患者死亡当日に採取した検体を含め、検出されなかった。

患者は入院14日目、前駆症状が発現してから19日目に死亡した。生前診断は蛍光抗体法、RTCIT法、MIT法で行われたほか、死後採取した脳の検体でRT-PCR法を行った。感染13~17日目のマウスから採取した脳検体の塗抹検体は、蛍光抗体法による検査結果は陽性であり、マウス脳からウイルスが分離された。

[考察] 本症例の患者は狂躁型・麻痺型狂犬病の両方を呈している。この点は本症例以外で唯一報告されているEBLV 2型に起因するヒト狂犬

病と酷似している。本症例の臨床的疾患の初期ではギラン・バレー症候群、脈管炎、およびその他の脳炎の原因が、可能性のある診断として考慮されたが、コウモリ咬傷の明確な既往歴が存在したことで、患者は過去7年間にわたり英国国外への渡航歴がないにもかかわらず、狂犬病の臨床診断が可能となった。本症例は、欧州さらには英国においても、ギラン・バレー症候群やウイルス性脳炎の鑑別診断に、EBLV 感染を含めなければならないことを示している。このような症例では今後はコウモリ曝露の既往を必ず尋ねなければならないが、コウモリ曝露の既往がないからといってコウモリ咬傷由来狂犬病の診断は必ずしも除外されない。

英国では、国内における古典的なヒト狂犬病による死亡例は1902年以来存在しなかった。1946年以来、輸入感染によるヒト狂犬病の死亡例は25件報告されている。今回の症例は、生前に EBLV のヒトへの感染が確定した初の症例である。これは採取した5種類の唾液検体のうち4種類で、RT-PCR 法により狂犬病ウイルス RNA が検出されたことによる。中和抗体が(死亡当日を含めて)検出不能であったことから抗体検査は診断に役立たなかった。このことは以前にも報告されている。

この悲劇的な結末は、曝露前狂犬病ワクチン接種が必要であること、さらに米アトランタ州、米国疾病予防管理センター (CDC) の勧告による曝露後2回の追加接種が必要であることの周知が徹底していれば防げたかもしれない。英国保健省は、コウモリ取扱者は全員、免許取得の有無を問わず、狂犬病ワクチンの定期的接種を受けるべきだと忠告している。コウモリ取扱者を対象とした適切な研修の実施および防具の使用はきわめて重要であり、このことはいくら強調しても足りないだろう。

狂犬病ワクチン未接種の者が職務上または余暇の一環(屋根の修理、フライフィッシング)でコウモリに咬まれることは少なくない。コウ

モリ咬傷を受けた場合は、直ちに狂犬病曝露後治療を開始しなければならない。コウモリ咬傷はきわめて小さく見逃しやすいため、コウモリへの密接な曝露の既往が明らかになれば、臨床医にとっては曝露後治療を行う判断を下しやすくなる。咬傷の危険を最小限にするため、コウモリに近づかないよう、特に病気を持っているように見えるコウモリには近づかないようにすべきである(勧告内容は <http://www.snh.org.uk> または <http://www.defra.gsi.gov.uk> 参照)。

オランダでは数百人、英国では2人が、EBLV 感染コウモリに咬まれた後、狂犬病ワクチンの接種を受けており、いずれも現時点で EBLV 感染は確認されていない。1977年以来、欧州のコウモリから630例の EBLV 感染が報告されている。欧州におけるコウモリ咬傷のサーベイランスは不十分であり、強化が必要である。遺伝子型1の古典的な狂犬病ウイルスと遺伝子型5、6のリッサウイルス(EBLV 1型、2型)は交差免疫があるとの証拠があるが、交差防御の確定的な証拠は不足している。

英国のコウモリにおける EBLV の感染率は不明である。現在のところ、検査した3213羽のコウモリのうち感染例はわずか2羽であり(英国獣疫検査局、未発表)、両方ともドーベントンコウモリであった。ドーベントンコウモリの推定頭数は15万羽と、英国に生息するコウモリでは2番目に多いが、前述の検査では56羽しか検査されていない。検査対象となったのは獣疫検査局(英国ワイブリッジ)に提出されたものであり、地理学上も分類学上も英国のコウモリ頭数を代表するものではない。英国では、ドーベントンコウモリの EBLV 有病率に関するより正確な調査が計画されており、コウモリ以外の EBLV 感染(および EBLV のヒト感染例)はめったに報告されないものの、サーベイランス強化の余地はある。



## 症例報告：フィリピンからイギリスへ輸入された 狂犬病症例の生前迅速診断

(Smith J et al. J Med Virol. 2003 ;69:150-155)

イギリス国内で発生した最後のヒト狂犬病死亡例は1902年であるが、それ以降の国内発症例はない。しかしイギリスでは1946年から2000年の間に、国外の狂犬病常在地域で動物に咬まれて感染した患者死亡例が20件報告されている。ヒト狂犬病が疑われた症例の迅速診断により、患者との接触の可能性のある者に対し、狂犬病曝露後発症予防を実施することができる。さらに、ヒト狂犬病症例が発生した場合、患者管理の原則を徹底するため、緊急に検査を行う必要がある。2000年5月、フィリピンからイギリスに輸入された狂犬病症例が確認された。55歳男性に、狂犬病曝露と一致する臨床症状および既往歴があり、ロンドンの大学病院に入院した。従来の生前診断法のため、唾液、髄液、皮膚生検検体(創傷部位および項部)が提出された。蛍光抗体法(FAT)、マウス接種法(MIT)、狂犬病組織培養接種法(ATCIT)を含む従来の診断法でウイルスは検出されなかった。一方、唾液および皮膚検体の両方において、検体提出後36時間以内に hemi-nested 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)後の自動配列決定により、古典的な狂犬病ウイルス(遺伝子型1)の存在が確認された。その後の系統発生分析により、この分離ウイルスが現在フィリピンで蔓延している狂犬病ウイルスイヌ変異株と密接な関係があることが示された。

[序] 狂犬病は、すべての温血哺乳動物に致命的な脳炎を引き起こす中枢神経系のウイルス感染である。有効な曝露後発症予防法があるものの、一度症状が現れた場合、患者は必ず死に至る。主に狂犬病動物に咬まれることにより、唾液から皮膚を通してウイルスが接種され、感

染が成立する。ごく稀に、粘膜の感染、ウイルス・エアロゾルの吸入、角膜移植により、ヒトからヒトへの狂犬病感染がおこることがある。

古典的な狂犬病ウイルスは、オーストラリアやニュージーランドなどのいくつかの島国や半島、欧州諸国の数カ国、南極大陸を除いて、すべての大陸に常在している。上記の国々は狂犬病清浄地域であるが、清浄を維持するために通常は巨額の費用を負担しており、また常に輸入狂犬病の危険にさらされている。世界保健機関(WHO)の推定によると、全世界で毎年50,000人近くが狂犬病により死亡している。最も報告件数が多いのはアジア、特にインド亜大陸である。しかし、発展途上国では狂犬病が過小報告されている可能性があり、上記の数字はこれでも控えめな推定値と考えられている。過少報告の原因としては、医療的基盤の未整備が大きな理由だが、ヒト狂犬病が疑われた場合の文化的・宗教的原因も存在する。

イギリスでは1946年から2000年の間に、国外の狂犬病常在地域で感染した患者の死亡例が20件報告されている。報告されたヒト狂犬病症例においては、狂犬病の曝露後発症予防(PEP)は行われていない。これらのうち最後の症例は1996年10月の報告である。その後2001年5月に初めて、フィリピンからイギリスに輸入された狂犬病症例が報告された。

狂犬病は現在も、フィリピン諸島のほとんどすべての居住島で広く分布している。1990年-1999年の期間に毎年、320-590例のヒト狂犬病死(100万人口あたり6例)が報告された。飼いイヌによる咬傷がこれらの症例の98%以上を占める。1999年に記録された398例のヒト症例は、全て狂犬病のイヌによる感染であった。フィリ

ピンでは、イヌが主な狂犬病ウイルスの宿主であり、このことが狂犬病の都市型発生に反映されている。すなわち、狂犬病ウイルスは主にイヌからイヌへ感染し、時にヒトへと感染する。フィリピンでは野生動物の狂犬病例は報告されていない。

狂犬病に関連する主な公衆衛生上の負担は、イヌに咬まれた患者への曝露後発症予防である。フィリピンでは、1999年に約7万人が狂犬病曝露後にワクチン接種を受けた(人口1,000人あたり1回)。推定30万人以上のフィリピン人が、狂犬病ワクチン接種が必須となるような状況で、イヌに咬まれている。PEPを完了するための平均費用は、多部位皮内接種法による90米ドルから、標準的な筋肉内接種法による150米ドルである。そのため、多くの人々が治療を求めるともなく、PEPを受けることもできない。この国のヒト狂犬病症例の大部分は、抗狂犬病治療を全く受けていない。

[症例03-3] 2001年4月、10年間イギリスに在住しているフィリピン出身の55歳男性が、6週間前にフィリピンに滞在した時にイヌに手掌を咬まれたと訴えて、ロンドンの大学病院を受診した。男性は過去に狂犬病ワクチンを受けておらず、また曝露後発症予防も受けていなかった。咬傷の43日後、手掌の感覚異常、腕および頸部の疼痛が認められ、その後4日間で症状は進行した。受診の前日、患者は完全失語症となった。入院当日、微熱、興奮および不安症状を呈していたが、意識障害は認められなかった。患者は過呼吸および喉頭・横隔膜の痙攣を伴う恐水症および恐風症を呈し、水を見たり、「狂犬病」という単語を見聞きした時に症状の増悪が認められた。循環動態は安定しており、巣症状は認められなかった。通常血液学・生化学検査の結果は正常であった。ヒト狂犬病免疫グロブリン(BPL, イギリス)(20IU/kg)およびヒト二倍体細胞狂犬病ワクチン(Pasteur Merieux, MSD Ltd)による曝露後発症予防を開始した。

入院1日目から3日目には、患者の症状に変化がみられた。水を見たり水音を聞いたりすることで過呼吸や失語症の発作が誘発されたていたが、比較的安定した時期には症状はおさまり、粥を飲み込むことができ、蛇口からの水音も許容できた。患者は常に死の恐怖があると述べ、ジアゼパムの投与が行われた。入院4日目、臨床診断が確定する前に、錯乱、尿失禁、心房細動が発現し、その後、気道攣縮および流涎過多が認められた。最終的に心肺停止となり、集中治療室に移された。狂犬病診断のため、検体採取を繰り返し実施した。患者は入院7日後に死亡した。

入院2, 4, 6日目に様々な生前検体採取が行われ、獣医学研究所(VLA)(ウェーブリッジ)で分析が行われた。本症例においては、狂犬病の臨床診断は生前検体の分子的手法のみで確認された。生前検体を通常FAT、狂犬病組織培養細胞接種試験(RTCIT)、マウス接種試験(MIT)では結果は全て陰性であった。死後検査は実施されていないため、それ以上の分析を行う脳組織は入手できなかった。そのため、ウイルスは分離されていない。

[方法] 診断: KaplanとKoprowskiの報告(1973年)に従い、通常狂犬病診断法(FAT, MIT, RTCIT)を実施した。実施された生前検査を表1(省略)にまとめた。

ポリメラーゼ連鎖反応法: 臨床材料から、TRIzol法にて製造業者の説明書通り(Invitrogen Life Technologies), トータルRNA(tRNA)の抽出を行った。唾液および髄液などの細胞濃度の低い検体においては、各抽出混合液に担体(キャリア)として15 $\mu$ gのイーストtRNA(Invitrogen Life Technologies)を添加した。抽出RNAは、Genequant II分光光度計(Pharmacia Biotech)により定量した。RNA濃度は、高速液クロマトグラフィー(HPLC)グレード水により希釈して、1 $\mu$ g/ $\mu$ Lに調整した。汎狂犬病ウイルス・プライマーJW12を用いて、発表済みのプロトコルに

従い、逆転写反応を実施。最終 cDNA 反応液を HPLC グレード水により10倍希釈した。

Heaton ら(1997)により報告された方法により、狂犬病特異的ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)増幅を実施した。つまり、この方法でプライマー JW12と3種の混合プライマー JW6(DPL, E, M)を用いて606bp の核蛋白質領域が増幅され、全ての既知のリッサウイルスで増幅がみられる。増幅はいずれも、PEC Thermal Cycler2400 (Perkin Elmer)にて、変性温度95°C、アニーリング温度45°C、伸長温度72°Cで実施された。プログラム終了時に、検体を1.8%アガロースゲルで、 $\phi$ x174分子量マーカー(Invitrogen Life Technologies)と比較分析を行った。Heaton らの報告(1997年)に従い、プライマー JW12と混合内部プライマー JW10(P, ME1, DLE2)を用いて、hemi-nested 増幅を実施した。これらのプライマーを用いた標準的な反応により、586bp の PCR 産物が得られる。PCR の偽陽性結果を避けるため、他の報告(Kwok および Higuchi, 1989年)に従い、PCR の注意事項を厳密に遵守した。すでに報告された方法(Whitby 他, 1997年)で、PCR 酸素免疫測定法(ELISA)を実施した。

系統発生的分析: BigDye 配列解析キット (Perkin-Elmer)を用い、一次 PCR 反応産物の配列決定を行った。配列を EditSeq ソフトウェア (DNASTAR, マディソン, ウィスコンシン)により編集し、ClustalW プログラム(バージョン1.5)によりアラインメントを行った(Thompson 他, 1994年)。PUZZLE32プログラムを使用して、転位/転換比(Transition/transversion ratio)を決定した。PHYLIP package (バージョン3.5)の近隣結合プログラム(Saitou および Nei, 1987年)を使用して、系統発生的分析(最尤法)を行った。(Consense プログラムによる)距離行列の作成、近隣結合解析、合意樹(consensus tree)の作成前に、SEQBOOT プログラム(100 replicate)を使用して、ランダム入力あるいは bootstrap 法により、Neighbour programme で再度、データ解析を行った。DRAWGRAM プログラムにより進

化系統樹の作成を行った。Bootstrap 値は、TREEVIEW プログラムで作成された系統樹の中に表示した。70%以上の Bootstrap 値は有意と考えられた。DRAWGRAM フェノグラムは Freelance Graphics97(ロータス)により編集された。

[結果] 皮膚および唾液中の迅速狂犬病核酸検出(表1:省略)には、提出された生前検体から得られた結果をまとめた。従来の狂犬病診断法(RTCIT と MIT)では、提出された検体のいずれからもウイルスは検出されなかった。2日目に採取された検体は、実施された全ての検査法で陰性であった。入院4日目に採取された第2セットの検体については、PCR 法に基づく分析のみで明確な結果が得られ、末梢部位に検体採取時点で存在した低濃度のウイルスを反映していた可能性がある。検体入手後36時間以内に PCR 産物の配列決定を実施した。死後検体が得られていないため、これが唯一の狂犬病症例の確認となった。

#### フィリピンの分離ウイルスとの系統発生的比較:

創傷部の検体(入院4日目)から309ヌクレオチドの配列が得られた。一次配列解析により、この分離ウイルスは著者らの記録では新規であるが、アジアでの分離ウイルスとの相関が認められた。その後、フィリピンの狂犬病イヌ由来の3種の配列(94270phi, 94273phi, 94280phi)(パスツール研究所, フランス, Dr. Herve Bourhy の厚意による)および最近になってフィリピンの熱帯医学研究所へ提出された2種のウイルス株(RV1120と RV1121)は、特性決定および直接比較のため、獣医学研究所(ウェーブブリッジ)に送付された。その後、数種類のフィリピンの分離ウイルス株および配列データが得られ、イギリスでの分離ウイルスがフィリピン起源のウイルスであり、2001年にフィリピンの熱帯医学研究所で検査した狂犬病のイヌから得られたウイルスと非常に類似していることが確認された。合計19のウイルス配列の比較を行い、詳

細を(表2:省略)に示す。イギリスでの分離ウイルスとフィリピンで得られた5種の分離ウイルスのヌクレオチド置換率を示す(表3:省略)。

[考察] ヒト狂犬病が疑われた場合、正確で迅速な診断が必要となる。ヒト狂犬病症例においては、生前であれば適切な患者管理を行うため、死後であれば接触者に早期に曝露後ワクチン接種を行うためにも、迅速な鑑別診断が必要である。従来の狂犬病の死後診断検査は、小脳、海馬、髄質のスタンプ検体でのFATである。また、RTCIT(高感度神経芽腫細胞によるウイルス分離検査)も日常的に実施される。しかし、通常は両検査とも死後の脳材料のみで実施される。

残念ながら、現時点では信頼性の高い生前診断法は確立していない。臨床徴候が明らかになるより前から狂犬病ウイルスは脳に存在している。唾液、髄液、角膜印圧、皮膚生検検体において、生前に狂犬病ウイルスあるいはウイルス抗原が検出される可能性がある。いくつかの研究グループにより、角膜印圧検体(ZaidmanおよびBillingsley, 1998年; Awasthi 他, 2001年)および皮膚生検検体(BinghamとMlambo, 1995年)でのFATの成功が報告されている。通常ヒト狂犬病症例の検査を行う研究室においては、生前皮膚生検はFATによる抗原検出の目的で実施される。著者らの研究室においては、組織切片でのFATは実施していない。皮膚生検検体の免疫蛍光検査により、動物で狂犬病ウイルス抗原が検出されている。しかし、疾患の早期には、陽性結果を得るには十分な細胞または抗原がない可能性がある。さらに、疾患の後期には、おそらく中和抗体のため、生検検体、唾液、髄液にウイルスが検出されない可能性がある。したがって、陰性結果でも狂犬病感染を否定できない。そのため、通常検査結果よりも臨床所見および病歴に基づいて、生前狂犬病診断がなされる。生前検体について実施された従来

検査法の全てで狂犬病ウイルスが検出できなかったことから、本症例においても検査の信頼性の欠如が示されている。

最近、生前の髄液および唾液検体のウイルス核酸の検出のため、RT-PCRが実施されている(Crepin 他, 1998年)。免疫蛍光法による検査については、RT-PCRの陰性結果によっても疾患を除外しえないと考えられる。しかし、RT-PCR法は非常に感度が高く、PCR産物が得られれば、分離ウイルスの遺伝子型を決定できることも利点といえる。本症例において、入院2日目に得られた生前の唾液および皮膚生検検体は、hemi-nested RT-PCRで陰性であった。興味深いことに、2日後に採取された検体は陽性と判明し、採取部位での一時的なウイルスの存在あるいは疾患進行に伴うウイルス濃度の上昇のいずれかを示すと考えられる。

検出された分離ウイルスは、古典的な狂犬病ウイルス(遺伝子型1)と判明した。著者らのデータベース内の代表的なN遺伝子の遺伝子配列を用いた詳細な系統発生分析により、本ウイルスはアジアでの分離ウイルス、特に2001年にフィリピンで狂犬病イヌから得られたウイルス株と相関がある(99%の相同性)と判明した。異なるアジアの分離ウイルスのbootstrap support値は高く(>70)、これらの分離ウイルス間の強い相関が示唆された。さらに重大なことは、フィリピン由来の分離ウイルスの間の系統樹の結節のbootstrap値(>80)から非常に強い相関が示された。

本症例から、狂犬病常在国を旅行中に咬傷を受けた場合は、迅速に曝露後発症予防を受けるように推奨する必要があることが示された。さらに、日常的に人間の狂犬病症例の診療経験のない開業医には、特に患者に臨床的な脳炎がみられる場合には狂犬病の鑑別診断を考慮するよう助言すべきである。狂犬病常在国で動物に咬まれたり、粘膜をなめられた場合には特に重要である。また、北米およびオーストラリアを含む特定の国では、野生コウモリの狂犬病が報

告されており、コウモリ咬傷を受けた者に対して、PEPが推奨される。

本報告は、従来の診断法で狂犬病を検出できない患者において、PCR分析により狂犬病診断が可能となることを示した。さらに、これらの結果から、動物宿主と分離ウイルスの地理的位置の両方から分離ウイルスの追跡を行う系統発生学の威力が示された。

本症例では高感度 hnRT-PCR の使用により検出に成功したが、イギリスで2例目の症例(2001年6月にナイジェリアより輸入狂犬病症例)の生前検体材料では、実施された全ての検査法で

陰性であった。この症例では唯一、死後の脳材料から臨床診断が確認された。このことから、全ての狂犬病症例で使用可能な信頼性の高い生前診断検査は存在しないといえる。しかし、RT-PCRによる分析は、分離ウイルス株の遺伝子型を決定することができるため、明らかに有効な検査である。さらに、分析は低バイオハザード実験室で実行可能であるほか、6時間足らずで一次PCRの結果が得られるなど迅速である。従来の狂犬病診断法が成功しない状況では、PCR分析は現実的な代替法であろう。

## ヒト狂犬病症例：カナダ，ブリティッシュコロンビア州，2003年1月

( Parker R et al.:Can Commun Dis Rep:2003;29:137-138 )

2003年1月30日、カナダのブリティッシュコロンビア州バンクーバー近郊に在住の52歳男性が、診断されぬまま、コウモリ由来の狂犬病ウイルスを原因とする脳炎で死亡した。狂犬病との診断は同年3月3日の死後脳組織検査時まで考慮されなかった。本症例はブリティッシュコロンビア州で初めて正式報告されたヒト狂犬病症例と考えられ、ブリティッシュコロンビア州内での狂犬病死亡例としては2例目である。本報告では、当初の症状および公衆衛生上の対策の概要を示す。

[症例03-4] 患者は2003年1月6日、地域病院を受診し、2日前からの左上腕の脱力感を訴えた。その日は帰宅したが、翌日再び受診し、脱力感が両腕に拡大したこと、および深部腱反射の低下を訴えた。首や四肢には顕著な痛みはなく、見当識に異常なく、無熱であった。主な既往歴として、2000年9月に腎臓移植を受けていた。

患者の呼吸筋は急速に冒され、1月8日には救急処置室で大量の鎮静剤を投与し、挿管後、集中治療室に搬送された。続く7日間、脱力感

と反射低下が両脚にも拡大した。暫定的診断は非典型的ギラン・バレー症候群であったが、免疫グロブリンの静注には反応しなかった。

1月16日、専門病院のICUに移送され、神経筋疾患部門で治療を開始した。1月18日、気管切開を行った。検査と治療を続けたにも関わらず、患者の容態は悪化し、脳死に至った。1月30日には人工呼吸器を外し、診断確定できない神経障害により患者は死亡した。

[検査結果] 3月3日、患者の脳組織病理切片が、三次病院の神経病理学専門家に初めて検査のために供された。広範な髄膜の炎症がみられ、顕著な細胞内封入体(ネグリ小体)が脳全体に生じ、神経細胞の大部分を冒していたことから、診断として狂犬病が考えられた。同日、ブリティッシュコロンビア州疾病予防センターおよび地域の公衆衛生当局に診断結果が通知された。直接蛍光抗体検査(DFA)、逆転写ポリメラーゼ反応(RT-PCR)試験による確認を行うため、オンタリオ州オタワの狂犬病専門センター(Centre of Expertise for Rabies)に脳組織を翌日配送するよう手配した。3月4日、DFA

法の結果が狂犬病強陽性であった旨、ブリティッシュコロンビア州内の保健当局職員に連絡が入った。

3月3日、患者の妻から聞き取った患者の生活歴によると、患者は過去12ヵ月間、州内から出たことがなく、また生涯一度もアメリカ大陸を出たことがなかった。夫婦はバンクーバー近郊の都市地域に居住しており、家屋内にはコウモリが入りこんだ経歴はなかった。イヌを1匹、ネコを2匹飼っていたが、いずれも健康であった。患者はアウトドア活動やハイキングに熱心で、森林地区に頻繁にトレッキングに出かけていた。過去1年間、コウモリ(または他の動物)による咬傷や擦過傷について家族に話したことはなかったが、前年に、ブリティッシュコロンビア州の廃屋に入ったときコウモリが近くにいたと家族に話したことがあったという。

続いて行われた単クローン抗体、RT-PCR法により、ホオヒゲコウモリ(little brown bat を中心とする種)に関連するウイルス変異株であると同定された。

#### [公衆衛生当局の対応]

3月3日、地域内の接触者および両病院内で曝露を受けた可能性のある医療従事者を対象に、狂犬病曝露後発症予防(PEP)に向けた準備を開始し、翌4日には両病院で曝露された職員への接種を開始した。患者の感染期間中、患者の体液と直接接触した家族、友人、職員、および他の患者を特定し、正式なインフォームド・

コンセントを行った上でPEPを行った。感染期間中は、最初の症状が発現する1週間前から入院中と見なされた。危険度評価基準に基づくトリアージを最初に行い、挿管や呼吸管理に関わるなどして、患者の唾液に粘膜または皮膚が曝露された危険度が高い者を特定した。曝露が確実または曝露の可能性があるとPEPを受けた医療従事者は最終的に約440名にのぼった。家庭内で接触した可能性のある者(妻、姪)および唾液に曝露された可能性のある地域住民12名も、PEPを受けた。

[考察] 本症例は、麻痺型狂犬病という非典型的な症状を呈した点、また診断が遅れた点、さらには入院期間が長かった点、挿管、気管切開を行った点から、感染した体液や組織に曝露された可能性のある医療従事者の数が大きく増えた。患者の免疫低下状態がウイルス排出にどの程度影響与えたかが定かでないことも、少しでも接触の可能性のある者であればPEPを行うことにつながった。

ブリティッシュコロンビア州では、狂犬病ウイルスはコウモリにのみ常在する。ヒトと接触したコウモリを検査すると10%が狂犬病陽性を示し、コウモリの全頭数の1%が感染していると推定されている。ブリティッシュコロンビア州では毎年、狂犬病曝露の可能性を理由に数百人がPEPを受けるが、うち80%がコウモリとの接触が原因となっている。

## 狂犬病免疫グロブリン投与なしで曝露後8ヵ所皮内接種法を受けたタイ人小児狂犬病患者

( Sriaroon C et al. Vaccine. 2003 ;21:3525-3526 )

[要約] イヌに咬まれた7歳のタイ人女児の症例を報告する。女児は受傷後ただちに創部の治療を受け、次いで精製ニワトリ胚細胞ワクチンを8ヵ所に皮内接種する曝露後発症予防を受

けた。狂犬病免疫グロブリン(RIG)の使用ができない困難な状況のなかで、WHOが推奨する治療方式に従った。患者は15日後に、古典的な脳炎型狂犬病の症状および徴候を呈して死亡した。

[症例03-5] 7歳女児が、2002年3月8日に学校へ行くため靴ひもを結んでいるときに、隣家の生後3ヵ月の狂犬病ワクチン未接種の子イヌに襲われた。女児は左眉の上に深さ1cmの掻き傷と、左頬に3cmの皮膚擦過傷を負った。左腕皮膚にも擦過傷が認められた。その後の調査で子イヌの母イヌが最近、原因不明の疾患で死亡したことが明らかになった。この子イヌは女児に咬みつく前に、目的もなく駆け出したり、物に咬みついたり、木やその他の構造物にぶつかっているところの確認されていた。子イヌは昏睡状態となり、咬傷の翌日に死亡した。子イヌに対して、実験室内検査は行われなかった。

女児の祖母は、咬傷から20分以内に近くのPrachinburi Provincial 病院に女児を連れて行った。曝露後発症予防(PEP)が病院到着後すぐに開始された。創部を洗浄し、betadine 溶液を塗布した。Prachinburi には狂犬病免疫グロブリン(RIG)がなく、職員はWHO およびタイ保健省による、RIG が入手できない場合の狂犬病曝露後ワクチン接種のガイドラインに従い治療を行った。インドで製造されたカイロン社(ドイツ)製の精製ニワトリ胚細胞ワクチン(ロット667、力価9.5IU/mL、有効期限2005年7月)を使用し、8ヵ所皮内接種法によるPEPを行った。0日目に、本法の経験がある看護師が8ヵ所にワクチンを0.1mL ずつ皮内接種した。アモキシシリンおよび破傷風トキソイドの追加接種も実施された。

3月15日に第2回目接種として、ワクチンを4ヵ所に皮内接種した。この時点では患者の状態は良好に見えた。その後、29日目と90日目に推奨されている0.1mL の1ヵ所追加接種を行う予定であった。咬傷から11日後の3月19日、女児は頭痛を訴え発熱も認められた。祖母は女児を村の保健所に連れて行き、アモキシシリンの追加経口投与が行われた。同日夜に嘔吐があり、発熱は持続した。3月20日、女児の意識は混濁したが、質問に反応し回答も可能であった。Prachinburi Provincial 病院を再度受診し、

39.4℃の発熱のため入院した。アンピシリンの静脈内投与が開始され、女児は隔離された。病院の担当医は、鑑別診断として狂犬病を考えた。翌朝、女児は左耳の激痛を訴えたが、これはイヌ咬傷と同部位であった。耳鼻科医が診察したところ、外耳道は正常であった。しかし、左側末梢性顔面神経麻痺の所見が認められ、医師は乳様突起領域と頭部のCTを指示した。その結果、有意な所見は認められなかった。午後から夜にかけて女児は落ち着きをなくし、空気の流れや部屋に人が入ってくる度に両腕の痙攣が認められた。また幻視や興奮が発現したり、正常の行動を呈したりする状態が交互にみられた。女児は飲食を拒否した。3月22日に腰椎穿刺が実施されたが、異常所見は認められなかった(無色透明、赤血球45、蛋白質46、白血球40、髄液糖64、血清糖121)。

狂犬病のPCRのため、髄液検体をバンコクにあるリファレンスラボラトリーに送付したが、輸送中に紛失した。日常検査ではヘモグロビン12.4、ヘマトクリット38、白血球11,400、多核球75、リンパ球15、単球7、尿中白血球20、尿中赤血球5-10、血小板303,000、電解質は正常、BUN10、クレアチニン0.6であった。同日深夜、女児は昏睡状態となり、Chonburi 地域病院に転院した。転院先で気管内挿管が行われたが、2002年3月23日、イヌ咬傷の15日後に循環不全のため死亡した。残念ながら剖検は行われず、狂犬病の診断を行うための血清、皮膚その他の検体は採取できなかった。狂犬病の診断は、狂犬病常在地域における多くの患者と同様、既往歴(イヌ咬傷、前駆症状)、発熱、頭痛、意識レベルの変化といった古典的な症状、恐風症や恐水症に基づいてなされた。適切な処置(適切な創部管理、有効な組織培養ワクチンの接種、創部へのRIG投与)が行われても狂犬病のPEPが失敗することは、非常に稀ではあるが報告されている。重度の曝露(WHO カテゴリー3の場合、現行のWHOの勧告では可及的速やかに、遅くとも曝露後ワクチン接種開始後7日目までに、

RIG を投与するよう推奨されている。残念ながら、本例の女兒に関しては、この勧告に従うことは不可能であった。我々の知る限り、免疫グロブリンを投与しない迅速皮内接種法の失敗例としては初めての症例である。しかしWHOガイドラインに従って、狂犬病免疫グロブリンを投与していれば女兒が救命できていたか否かは不明である。免疫グロブリンを投与しない迅速皮内接種法と、従来の5回筋肉内接種法、あるいはRIGが入手不可能な場合のタイ赤十字皮内接種法とでは、どちらが予防効果が高いのか、判断することは極めて難しい。その場合、検査によって狂犬病と確認された動物により重度咬傷を受けた患者を相当数選び出し、その患者に対し倫理委員会の承認を得た上でRIGなしで

の治療を行う必要がある。このような臨床試験は、RIGが入手不可能な地域でしか実施できないであろう。WHO勧告のうち、狂犬病の重度曝露患者を対象としたRIGが使用できない場合の治療方法については、重度の狂犬病曝露患者における咬傷部位への免疫グロブリン投与にかわる代替手段と誤解されないよう、改訂する必要がある。改訂方法としては例えば、RIGなしのワクチン接種は未確認の方法であり、RIGが入手不可能で他に対策が一切とれない場合の最終手段である旨を記載するなどが考えられる。イヌの狂犬病が完全に予防されない限り、RIGの確保、またはモノクローナル抗体混合製品などのRIG代替品の確保に向け、努力を続けることが求められる。

## アライグマ狂犬病に関連した初のヒト死亡例：

ヴァージニア州，2003年

(CDC MMWR 2003;52:1102-1103)

狂犬病は、感染動物に咬まれることにより引き起こされる、急性、進行性、不治のウイルス性脳炎である。2003年3月、ヴァージニア州北部の25歳の健常男性が、発症から3週間後に病因不明の髄膜脳炎と診断され、死亡した。CDCによる中枢神経系組織の組織病理学的検査により、ネグリ小体を示唆するウイルス封入体が示され、その後の検査にて狂犬病の診断が確認された。遺伝子配列により、アライグマが保有する狂犬病ウイルス変異株と確認されたが、感染状況は依然として不明である。この報告は、米国で初の、アライグマ狂犬病ウイルス変異株に関連したヒト狂犬病の記録症例の調査結果の概要で、狂犬病の予防と診断に関する継続的な教育が重要であることを示唆している。

[症例03-6] 2003年2月、患者は頭痛、全身痛、悪心、腹痛、悪寒、37.2-37.7℃の発熱、空咳、気力低下のため医師を受診した。患者の妻は後

日、受診前数日間に若干の人格変化があったと報告した。6日後、目覚めたときは見当識障害があり、歩行不安定と言語不明瞭を伴っていた。患者は現地の救急部で診察を受け入院した。理学的検査で、軽度の運動失調および錯乱を認めた。臨床検査で、有意なナトリウム低下が見られた。腰椎穿刺では、白血球数 $24/\mu\text{L}$ (正常値： $0-5$ 細胞/ $\mu\text{L}$ )、赤血球数 $10/\mu\text{L}$ (正常値： $0-5$ 細胞/ $\mu\text{L}$ )、グルコース濃度 $58\text{mg/dL}$ (正常値： $40-70\text{mg/dL}$ )、蛋白質濃度 $81\text{mg/dL}$ (正常値： $15-45\text{mg/dL}$ )と判明した。脳波上、全般的な徐波化を認めた。脳磁気共鳴画像では、視床下部および左右側頭葉内測でT2高信号が認められた。

その後も発熱および低ナトリウム血症(範囲： $119-125\text{mmol/L}$ )が遷延し、意識レベルの低下がみられた。入院5日目に挿管された。また、右半身に攣縮が認められた。6日目、患者は無反応で、ほぼ一定のミオクローヌス発作がみら



れた。11日目、頭部 CT 検査により、脳溝の消失および、び慢性の脳浮腫が認められた。昏睡状態が続き、断続的に発熱がみられた。高度集中治療にもかかわらず、入院14日目に死亡した。

剖検時、組織病理学的評価により、大脳半球の皮質・白質、深灰白核、小脳、脊髄を含む重度の髄膜脳炎が認められた。研究所に提出された脳組織の *Naegleria* 属アメーバに対するポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) は陽性であった。

狂犬病の可能性については、入院中に一時議論されたが、既往歴および臨床像を検討した結果、さらなる検討の対象とはならなかった。脳の生検が予定されたが、血行動態不安定のため、中止された。当初の脳組織顕微鏡検査で、ウイルス感染を示唆する封入体は検出されなかった。

病理学的評価のため、組織は CDC に提出された。*Naegleria fowleri* を含む各種のアメーバについての免疫組織化学 (IHC) 分析の結果は陰性であった。しかし、複数の脳領域のニューロンに細胞質内封入体が多数認められたことから、狂犬病の診断が示唆された。狂犬病ウイルスの IHC 染色により、診断が確認した。固定脳組織の間接および直接蛍光抗体法検査、RT-PCR 検査などの追加により、狂犬病の診断は支持された。凍結脳組織のヌクレオチド配列解析およびモノクローナル抗体による抗原決定により、特異的病原体は、米国南東部のアライグマ狂犬病ウイルス変異株であることが示された。遺伝子配列解析にて、ヴァージニアのアライグマ狂犬病ウイルス変異株と100%の相同性が認められた。

約125人の親族および関係者、そして173人の医療従事者に対して、患者の分泌物や組織に直接、無防備に曝露されていないか、後ろ向き調査が行われた。詳細な調査後、5人の親族および3人の病院関係者が患者の分泌物に曝露された可能性があるため、狂犬病曝露後発病予防 (PEP) を受けた。

患者は内勤者で、過去6年間、アライグマ狂

犬病の常在地域に居住、勤務し、余暇を過ごしていた。しかし、家族、関係者、同僚に対する詳細な面接調査から、患者にはアライグマ狂犬病ウイルス変異株に感染している可能性のある陸生動物との明らかな接触はなかったことが判明した。患者は野外で長時間過ごすことはないが、キャンプの時あるいは、ゴミ箱、木材置き場、その他の野外環境で、狂犬病の哺乳動物に遭遇した可能性はある。

**編集部注：**米国では毎年、約7,000-9,000例の動物狂犬病症例が診断されている。本報告は、アライグマ狂犬病ウイルス変異株に関連したヒト狂犬病としては最初の症例報告である。1990年以来、米国で報告された37例のヒト狂犬病症例のうち、米国内で感染したと推測される30例中28例では、感染が疑われる動物による咬傷歴が記録されていない。本患者からのアライグマ狂犬病ウイルスの分離により、ヒト症例はイヌ、ネコ、コウモリ、キツネ、スカンク、コヨーテ、ヤマネコなど米国内での全ての狂犬病保有宿主ないし媒介動物との関連が確認された。通常、明らかな動物曝露歴のないヒト狂犬病症例は、コウモリ狂犬病ウイルスに関連している。損傷が小さいため受診しないことや、実際の曝露事象を認識していないこと、コミュニケーション (例：言語) の障害や、脳炎患者での記憶喪失や言語障害による回想困難などが感染源の動物を特定するうえで障害となる。潜伏期は通常、曝露後1-3ヵ月間であるが、まれに1年以上となることがあり、その場合は適切な既往歴の聴取はさらに困難となる。

1970年代後半、おそらく米国南東部から感染動物が移動した後、ヴァージニア州やウェストヴァージニア州で狂犬病のアライグマが確認された。アライグマ狂犬病は地域内に蔓延し、現在までに約5万頭の狂犬病のアライグマが診断されている。2003年にはテネシー州が20番目の感染州となり、現在、アライグマの狂犬病発生地範囲は東カナダからフロリダ州まで

拡大している。

急性発症し、急速に進行する脳炎の鑑別診断においては、動物咬傷歴の有無に関わらず、狂犬病を考慮する必要がある。公衆衛生局へのヒト狂犬病の正確な報告と曝露された人々への、PEPを含む適切な感染予防策の速やかな実施のためには、迅速な生前診断や死後診断が不可欠である。

予防接種諮問委員会は、ヒト狂犬病予防のガイドラインを発表しており、感染が疑われる症例管理のための勧告も出されている。ヒト狂犬

病の PEP は迅速かつ適切になされれば有効である。ヒト-ヒト感染は懸念されるが、狂犬病患者に曝露された医療従事者の狂犬病症例は報告されていない。本報に述べた症例に関しては、患者の分泌物に接触した人々が特定可能であったため、慎重に危険度評価を行い、PEPを受ける人数を制限することができた。救急医療医師、感染症専門医、州および米国の公衆衛生局は、複雑な、または一般的ではない曝露状況の場合に、この致命的な疾患の予防や診断に有用な助言をすることができる。

## コウモリ狂犬病によるヒト死亡例：米国カリフォルニア州，2003年

(CDC MMWR 2004;53: 33-35)

狂犬病は、急速進行性で不治のウイルス性脳炎であり、ごくまれな例外を除き、感染動物に咬まれることにより感染する。2003年9月14日、カリフォルニア州トリニティ郡在住の66歳健康男性が、コウモリに咬まれてから約6週間後に狂犬病で死亡した。本報告は、トリニティ郡とシャスタ郡の衛生局、そしてカリフォルニア州衛生福祉局 (CDHS) による調査結果をまとめたものである。人間がコウモリに直接接触することは避けるべきだが、もし接触した場合には、曝露された人はすぐに医師を受診し、地域の公衆衛生局に曝露の報告を行う必要がある。

[症例04-1] 2003年9月、患者は非定型的胸痛のため病院の救急部に入院した。その他の症状としては軽度で非特異的な愁訴(眠気、慢性頭痛、倦怠感など)が2週間、右腕の疼痛と感覚異常が5日間続いており、前日から右手の脱力感も発現した。腕の疼痛は、夜間に目が覚める程重度で、次第に悪化した。患者は、右腕から腋窩、左胸部まで体の両側に広がる激しい痛みを報告した。救急部でのニトログリセリン投与により、疼痛は軽減した。患者は入院の約5週間前にベッドで右手人差し指をコウモリに咬

まれたと報告した。患者は自宅からコウモリを駆除し、コウモリは飛び去った。その時、創傷部を洗浄したが、狂犬病曝露後発病予防(PEP)は受けなかった。患者が、咬傷部周囲の局所症状を主症状とする狂犬病初期段階で救急部を受診したため、入院当日に狂犬病ワクチン初回接種、狂犬病免疫グロブリン、リバビリン、インターフェロン・アルファの投与、その3日後に2回目の狂犬病ワクチン接種を行った。

入院時、患者は無熱、覚醒状態で、見当識正常であったが、右上肢の筋力低下、軽触覚の低下、軽度の集中力障害が見られた。白血球(WBC)数は13,900/ $\mu$ Lに増加(正常値:3,700-9,400/ $\mu$ L)していたが、その他の検査値は全て正常範囲内であった。翌週、錯乱や見当識障害の発現に伴い神経学的状態が悪化した。入院4日目に発熱し、気道確保のため挿管した。左右上肢の筋電図検査で、遠位の脱髄性多発神経障害が判明した。入院5日目、右側肺浸潤を発現し、脳波上広範な徐波化が認められた。2日後に患者は死亡した。患者の家族4人および、患者の治療に関与した40人の医療従事者のうちの2人は、予防措置としてPEPを受けた。患者の妻は、患者がコウモリに咬まれたときに同じベッド

で眠っており、同じコウモリに曝露された可能性があるため、PEPを受けた。検査のため、CDHSの Viral Rickettsial Disease Laboratory および CDC に生前に採取した検体、すなわち複数の唾液、血清検体、項部皮膚生検検体、尿、髄液が送付された。死後に角膜印圧検体も採取された。唾液検体は nested RT-PCR 法にて狂犬病ウイルス核酸陽性であった。塩基配列解析で、ギンイロコウモリ (*Lasionycteris noctivagans*) が保有する狂犬病ウイルス変異株と100%の相同性を認めた。

**編集部注：**米国でヒトの狂犬病はまれではあるが、コウモリとの接触の可能性がある場合、あるいは、原因不明の非定型的進行性神経障害または異常な有熱性脳炎が見られた場合、臨床医および公衆衛生局員は狂犬病を疑わなければならない。コウモリに直接接触した人は、速やかに医師を受診し、適宜 PEP を受ける必要がある。

狂犬病は急性、進行性で致死的な疾患である。発症前に狂犬病予防を受けた症例でのみ生存が報告されている。しかし、疾患の初期段階の患者に対しては、攻撃的治療法を試みることもある。狂犬病ワクチン、狂犬病免疫グロブリン、リバビリン、インターフェロン・アルファ、モノクローナル抗体、ケタミンなどによる治療法が推奨されている。本症例は、咬傷部位の知覚異常が主症状である初期段階で救急部を受診した。本症例では治療は成功しなかったものの、入院後約24時間以内に治療が開始され、上記薬剤のうち前から4剤の投与を受けた。

この致死症例は、カリフォルニア州において最近発生した2例のコウモリ関連ヒト狂犬病症例(2000年の Amador 郡, 2002年のグレン郡)に続く症例となった。しかし、上記2症例はメキシコオヒキコウモリ (*Tadarida brasiliensis*) 狂犬病ウイルス変異株に関連していたが、いずれも明確なコウモリ曝露歴は確認されていない。1990年から1998年の間に発生した、22例のコウ

モリ関連のヒト狂犬病症例のうち、16例(75%)はギンイロコウモリとアメリカトウブアブラコウモリが保有するウイルス変異株に関連していた。これらのウイルスは、その特性から感染と増殖が、他の狂犬病ウイルス変異株よりも広範囲に拡大する可能性がある。

1990年から2000年までの米国での合計32例のヒト狂犬病症例のうち、24例(75%)はコウモリが保有する狂犬病ウイルス変異株により引き起こされている。そのうち22例(92%)では、咬傷歴の記録がなかったが、それは典型的な咬傷による曝露がなかったことを意味してはならず、受診時あるいは調査時に曝露歴を明らかにできなかったことを意味している。

ヒト狂犬病は、迅速に適切な PEP を行うことにより発症予防可能である。しかし、患者が動物咬傷に関連した危険を認識していない限り、おそらく PEP は実施されないであろう。住居内でコウモリを発見し、曝露が起きた可能性が高い場合は、コウモリを現地公衆衛生研究所に提出し、診断検査を受けなくてはならない。また、コウモリの検査ができない場合でも、曝露の確率が高ければ PEP を行う必要がある。

今までに検査で確認された、患者から医療従事者あるいは家族へのヒト-ヒト感染の事例はない。狂犬病患者の治療は、患者から咬傷を受けた場合や感染可能性のある患者の体液に粘膜または傷のある皮膚が曝露された場合を除き、PEP の適応にならない。医療従事者が標準予防策を遵守することにより、曝露の危険度を最小限に抑えることができる。

公衆衛生専門家は、動物曝露を減らすために、またペットおよび家畜へのワクチン接種を進めるために有効な方策を再度強調する必要がある。狂犬病の可能性のある動物に咬まれた場合は、直ちに、1) 創傷部を消毒・洗浄し、2) 安全な方法で加害動物を捕獲し、3) 地域の衛生局へ連絡し、4) PEP の必要性について評価を受ける必要がある。

## キツネ咬傷後の狂犬病脳炎—ウイルスによる病変の組織学的、 免疫組織化学的評価

(Suja MS et al. Clin Neuropathol 2004; 23: 271-276)

[要約] キツネ咬傷による狂犬病は稀で、多くの症例(95%)は狂犬病のイヌに咬まれたことが原因で発症する。狂犬病の野生キツネ(*Vulpes vulpes*: 中央インドのデカン高原で一般的な種)に咬まれて、狂犬病性脳脊髄炎を発症した45歳女性患者について報告する。キツネが狂犬病に感染しやすいことは知られているが、キツネの狂犬病によるヒトの病理変化に関する文献は少ない。イヌ由来狂犬病で報告されている軽度の組織学的変化と異なり、本症例では麻痺型狂犬病の臨床症状発現にもかかわらず、重度の小グリア反応、神経細胞浸潤、血管周囲炎症性浸潤などの急激な脳炎所見が認められた。狂犬病ウイルスヌクレオカプシド抗原およびビリオンに対するポリクローナル抗体を使用した免疫染色により、ウイルス抗原が、ニューロン内に多量に、また樹状突起および軸索に沿って広範に認められた。ゲノム配列分析により、イヌ由来狂犬病ウイルスとの高い相同性が示され、変異はごくわずかであった。

[序] 今日でも、狂犬病は発展途上国における重大な公衆衛生上の課題である。4,000以上の哺乳動物種が狂犬病に感染するが、飼いイヌは咬傷により狂犬病をヒトに感染させる最も重要な宿主である。感染症専門病院(北インド、デリー)での調査によると、狂犬病の伝播が記録された動物咬傷で最も多いのが野良イヌ(症例の90%)で、ネコ、ジャッカル、マングース、サル、キツネの順で続く。生息地、地域の習慣、獣医診療状況などにより、咬傷の原因動物には地域差がある。インドの様々な地域での動物咬傷の特徴を分析すると(n=869)、イヌとネコ以外に、ウシ、サル、ウマ、ブタ、ラクダなどの

動物が狂犬病の蔓延に関与していることが判明した。インドでは、マングース、ヒョウ、オオカミの咬傷により感染した狂犬病症例が稀に報告されている。ヨーロッパ、南カナダ、米国、北極地方、アラブ諸国、ネパール、パキスタン、チベット、インドにおいて、キツネの狂犬病症例が報告されており、キツネは確実な狂犬病宿主として認識されている。キツネは実験的感染においても容易に狂犬病に感染する。狂犬病の病因学的知見の大部分は、狂犬病ウイルスの弱毒固定株を使用した動物実験から得られている。この経過が、強毒性の街上ウイルス株が皮下組織および筋骨格に接種され、ヒトや動物に感染する自然界での発生過程を示すわけではない。ヒト狂犬病の神経病理学に関して発表されている文献において、イヌ咬傷により生じる脳、脊髄、末梢神経の変化は報告されているが、他の動物咬傷による神経病理学的変化は記録されていない。野生動物咬傷による狂犬病の神経病理学的評価により、ウイルス株ごとの差異および病原性が狂犬病の進行に与える影響についての洞察が得られると考えられる。

この点に留意し、南インドに位置するデカン高原の森林で、キツネ咬傷により感染したヒト狂犬病症例を報告し、神経病理学所見およびウイルス抗原の神経解剖学的分布について述べる。麻痺型狂犬病の病像を示したが、脳炎を示す激しい小グリア反応があり、ニューロン、軸索、星状膠細胞内には大量のウイルス抗原が認められた。

[症例04-2] 45歳女性が6日間続く中等度の発熱および嘔吐のため、Nizam 医科大学(中央インド、ハイデラバード)の神経内科を受診した。