

発熱が認められた同日夜に右腕の脱力、麻痺性構音障害、嚥下困難、複視が認められた。翌日、脱力は進行し、左腕および両下肢に拡大した。発症3日目には昏迷状態となり、四肢不全麻痺は悪化した。発症6日目に総合病院に入院した。経過中に頭痛や痙攣は認められなかった。

症状が発現する3週間前、患者は森に薪を拾いに行き、野生のキツネに顔と前腕を咬まれた。この森は野生の木々が生える乾燥地帯で、インド中央部のデカン高原の都市、ハイデラバード近郊に位置する。地元の開業医により、創部の処置および抗狂犬病ワクチン Verorab (Vero 細胞培養ワクチン) の筋肉内接種を4回受けたが、抗狂犬病免疫グロブリンは入手不能のため投与されなかった。

入院時、患者は昏迷状態で、痛みのため目を見開いていた。咬傷痕は認められず、脈拍84BPM、呼吸は急速で浅く、血圧は118/80mmHgであった。神経学的検査では、意識消失が認められ、瞳孔の大きさは正常で対光反射あり、人形の眼現象は認められず、眼底は正常であった。全身の緊張低下、四肢麻痺、反射消失がみられ、足底反応は不定であった。髄膜刺激症状は認められなかった。経過中に恐水症や恐風症は認められなかった。咬傷歴から、麻痺型狂犬病の臨床診断のほか、ワクチン接種による急性散在性脳脊髄炎の可能性も否定できなかった。通常血液・生化学検査結果は正常範囲内であった。胸部 X 線で両側性に不均一の陰影が認められ、気管支肺炎が示唆された。入院2日目に実施されたMRI では、T2 強調画像および FLAIR 画像で視床、脳幹神経節、中脳、脳橋、延髄に両側性・対称性の高信号域が認められた。角膜印圧検体の免疫蛍光検査では狂犬病ウイルス抗原陰性であった。患者は人工呼吸管理を要し、入院11日目に死亡した。

[方法] 死後10時間後、近親者の同意を得て予防措置を行いながら、脳および内臓器官の調査を行う精密な剖検が行われた。脊髄および末梢

神経の採取は同意が得られなかった。

脳および臓器は、10%ホルマリンにより液浸固定し、組織ブロックをパラフィン包埋した。6 μ m厚の組織切片のヘマトキシリン・エオジン染色を実施した。狂犬病ウイルス抗原を検出するため、標準的な間接免疫ペルオキシダーゼ法による免疫組織化学染色を実施した。染色には、2種のポリクローナル抗体を使用した。

全狂犬病ウイルス粒子に対する抗体はウマを用いて産生させた(中央研究所、カサウリ、ヒマーチャルプラデシュ州、インド)。狂犬病ウイルスヌクレオカプシド蛋白に対する抗体は、ウサギで産生させた(自家製)。

抗体の特異性は、ブロッティング法および狂犬病脳炎と確定診断された症例の検体で検証した。免疫染色は、色素体として HRP および DAB/H₂O₂ で標識した適切な二次抗体により画像化した。一次抗体を省略して同様に染色手順を行ったものを陰性対照、診断確定した狂犬病患者および狂犬病のイヌの脳組織を陽性対照とし、正常脳組織をも陰性対照とした。抗原の分布を調べるため、必要に応じて、大型パラフィン切片を使用した。

免疫電子顕微鏡法(IEM)のため、オスミウムフリーの LR ホワイト樹脂包埋法および通常の電子顕微鏡法のためにアラルダイト包埋法を実施した。ホルムアルデヒド固定組織切片は、Pelco International(米国)のプロトコルに従い、処理を行った。固定組織は、リン酸塩緩衝液(pH 7.4)で洗浄し、50%と70%アルコールにより部分的脱水を行った。樹脂2:70%アルコール1の混合液に1時間浸透し、回転装置を用いて100% LR ホワイト樹脂を一晩浸透させた。組織は、平らな包埋皿に入れて、65°C/24時間で重合させた。ライカー-ウルトラカット UCT で10nm厚に切断した超薄切片を、ニッケル格子(300メッシュ)に採取し、松原らの報告(1996年)通り、狂犬病ウイルス核蛋白質に対するポリクローナル抗体(1:1,000)、および二次抗体として免疫金結合ヤギ抗ウサギ抗体(BBI

International, 1:50希釈)を使用し、免疫標識を行った。Jeol CX II Tem で観察を行うため、酢酸ウラニルおよびクエン酸鉛により切片の対比染色を行った。

LR ホワイトおよびアラルダイト包埋超薄切片は、酢酸ウラニルおよびクエン酸鉛により染色し、Jeol CX II Tem で観察を行った。従来法では、電子顕微鏡検査のため、アラルダイト包埋された組織を切断し、酢酸ウラニルおよびクエン酸鉛により染色を行った。グリッドは60kV Jeol100CX 顕微鏡下で観察した。

Hemachudha らにより開発された最新技術を使用し、前頭部皮質および小脳のパラフィン包埋組織で、狂犬病ウイルスのゲノム配列解析が行われた。比較のため、同一地域でのイヌ咬傷による狂犬病患者および狂犬病のイヌ(各1例)の前頭部皮質のウイルスゲノム配列の解析を行った。

[結果] 脳は浮腫状で、切断面に限局性のうっ血領域が認められた。内臓器官には肉眼的に明らかな病変は認められなかった。組織学的検査において、小脳のプルキンエ細胞に複数の細胞質内好酸性のネグリ小体が認められ、大脳皮質のニューロンや間脳核、下位脳神経核の一部に同様の封入体がみられた。特徴的な所見として、白質の多くの領域における血管周囲のリンパ球性・組織球性の厚い袖口様浸潤、および軽度の脳脊髄膜の炎症が認められた。島皮質の下層、小脳のプルキンエ細胞周囲、小脳歯状核の全長、黒質および青斑の色素性ニューロンの周囲、橋核、脳幹の縫線および網様核、III, V, IX, XII 脳神経核、延髄の下オリーブ核に神経細胞貪食を伴う激しい小グリア反応が認められた。これらのニューロンの多くは、通常のヘマトキシリン・エオジン染色ではネグリ小体が確認できなかった。皮質白質、内包、延髄の内側の交差線維および小脳白質には、限局性の脱髓病変、星状細胞増加、軸索球状物が認められ、軸索求心路遮断が示唆された。小グリア反応お

よび神経細胞貪食はびまん性脳炎を示していたが、これは麻痺型狂犬病では一般的な所見ではない。

糖蛋白質を含む全ウイルス粒子に対する抗体により、ニューロン内に顆粒状および球状の細胞質内染色が認められ、樹状突起および軸索路に広く拡散していた。小脳歯状核のニューロン細胞体、下オリーブ核、縫線、網様核、下位脳神経核での染色濃度は高く、一様で、ウイルス抗原量が多いことを示していた。ウイルスヌクレオカプシドに対する抗体による免疫染色では、ニューロン細胞体、樹状突起、軸索に、より多くの孤立性、点状の染色が認められた。帯状回、島皮質、小脳、海馬、視床核、脳幹の脳神経核で染色は強く、ウイルス粒子に対する抗体での染色結果と同様であった。被殻とは対照的に、尾状核での染色はわずかだった。小脳の白質および放射冠では、多数の星状膠細胞および乏突起神経膠細胞の一部が染色されたが、脳梁および内包の神経膠細胞は染色されなかった。抗ウイルスヌクレオカプシド抗体により、血管周囲の組織球および単核球の多くは染色されたが、血管周囲の小グリア細胞はほとんど染色されてなかった。

大脳皮質では、免疫染色強度は下層のニューロンで強く、脳回ではシナプスの染色に類似した好中球の染色が見られた。心臓の組織片では、心筋炎の徴候は認められなかった。副腎髄質では、一部の細胞がウイルス全体に対する抗体で染色されたが、ネグリ小体や炎症は認められなかった。

電子顕微鏡検査では、ニューロン細胞質内に周囲を顆粒状基質で囲まれた幅70-80nm、長さ150-180nmの弾丸型または不完全な脂質二重膜と結合した狂犬病ウイルス粒子が認められた。横断切片では、スパイクに相当する、膜に包まれた小粒子に囲まれた高密度の中央コア部分が確認された。免疫電子顕微鏡法においては、抗ヌクレオカプシド・ポリクローナル抗体によりウイルス粒子のカプシド周囲の顆粒状基質

が染色された。ニューロンには、粗面小胞体が大量に認められ、小胞体の拡張も認められた。樹状突起内にはウイルス粒子が容易に認められた。ウイルスの出芽中の膜は固定に適していないため、識別不能であった。

キツネ咬傷によるヒト狂犬病症例での前頭部皮質と小脳から分離したウイルスゲノムの配列決定により、狂犬病イヌの脳から分離した狂犬病ウイルスイヌ変異株と93%の相同性がみられ、ヌクレオチド配列の変異はごくわずかであった。狂犬病のイヌに咬まれた狂犬病患者の脳から分離したウイルスゲノムとの相同性は81%であった。

[考察] 本症例は野生の狂犬病キツネから感染したが、臨床症状の進行度や病理学的発現は急速かつ劇的で、潜伏期は比較的短かった。ウイルスを伝播したキツネのその後や、どのようにして感染したかなどの状況は不明である。おそらく狂犬病のイヌが、食物を探して迷い込んでくるキツネやオオカミを攻撃したことが感染の原因と推測される。これは、森林に隣接したインドの村では珍しいことではない。

キツネは生物学的に非常に狂犬病に感染しやすく、潜伏期は4日間から15ヵ月と様々で、平均期間は2-3週間、ウイルス量に反比例することが確認されている。多くのキツネは、連鎖的な感染が可能となる平均 10^{3-4} のウイルスを唾液中に排出する。地理的に離れたヨーロッパのキツネ狂犬病のウイルス変異株は確認されているが、インドでのデータは得られていない。

特定の媒介動物に関連した異なる狂犬病ウイルス変異株は、臨床徴候の違いを引き起こす可能性があるとして報告されている。最近のHemachudhaらによる研究において、脳炎型と麻痺型の狂犬病から得られた狂犬病ウイルスの糖蛋白質(G)、核蛋白質(N)、リン蛋白質(P)の遺伝子の分析で、ごくわずかなヌクレオチド差しか認められておらず、狂犬病の臨床症状が関連する狂犬病ウイルスの変異株のみでは説明

できないことが示された。本症例の脳組織から得られたウイルスの遺伝子配列では、イヌ変異株との93%相同性があり、ヌクレオチド配列の変異はごくわずかであった。同一動物種内でも、疾患の発症や進行の時期により遺伝子配列が異なる可能性があるため、確認のためには同一地域内および近隣地域で採取された多くの検体での追跡評価および系統発生樹の作成が重要である。この問題を明らかにすることにより、ヒトおよび経済的に重要な家畜に関連する保有宿主や宿主内でのウイルスの生活環や病原性を解明できると考えられる。

野外ウイルス株による狂犬病感染の自然経過では、中枢神経の神経病理学的変化は軽度である。このことから、狂犬病の罹患あるいは死亡は、神経細胞の死滅よりも神経機能不全が原因と考えられる。しかし、本症例においては小グリア反応および神経細胞貪食が劇的で、重度の脳炎を伴っていた。同様に、ウイルス濃度は高く、ウイルス分布は広範であった。この現象がウイルス株に関連するのか、あるいは、日本脳炎ウイルスがブタの体内で増幅することにより罹患率および死亡率を高めるのと同様、キツネでのウイルス増幅に関連するかは明確になっていない。アルボウイルス感染のように、狂犬病でもサイトカイン/リンホカイン介在性の炎症反応亢進が、血液脳関門の機能を低下させることにより、ウイルスを拡散させ、ウイルスを中枢部位へ到達させている可能性がある。本症例では、心臓が死因とは考えられなかったが、網様体、縫線核、視床部ニューロンの病変に関連していたと考えられる。

カルナタカにおける無作為抽出調査により、キツネの狂犬病はイヌの狂犬病と異なり死亡率が非常に高く、潜伏期が比較的短いことが判明した(私信, Dr. N. Suresh, 動物衛生・獣医生物学研究所前次長, バンガロール)。ヨーロッパでは、キツネの狂犬病は動物狂犬病予防接種計画により根絶されているが、インドでは同様の試みは実施されておらず、地域の動物は感

染の危険にさらされており、地域社会は大きな打撃を被っている。

現在、狂犬病ウイルスの糖蛋白質が、ウイルスの侵入および神経系へのウイルス感染の拡散において非常に重大な影響を及ぼしていることが確認されている。本症例では、糖蛋白質を含む全ウイルス粒子に対する抗体での免疫染色が弱く、狂犬病ウイルスのヌクレオカプシ

ドに対する抗体による染色が強いことから、ウイルスが脳に侵入後、急速に増殖し、解剖学的に連続した広い領域に拡散したことが示唆される。この現象の理解を深めるためには、キツネから感染したウイルス株および病理学的に劇的な脳炎像を来たすが臨床的には麻痺型狂犬病を呈した生物学的特性の解明が必要である。

発症した狂犬病患者の回復例：米国ウィスコンシン州，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、適切な曝露後発病予防(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ヵ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例としては初めての記録である。

[症例04-3] 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、PEPは実施されなかった。

コウモリ咬傷の約1ヵ月後、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日後には身体の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、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、両側第6神経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、患者は無熱で見当識もあり、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。感染制御のための標準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： $0/\mu\text{L}$)、蛋白質濃度 50mg/dL (正常値： $15-45\text{mg/dL}$)、糖 58mg/dL (正常値： $40-70\text{mg/dL}$)であった。その後36時間のうちに、不明瞭発語、眼振、左腕の振戦、嗜眠の増悪、 38.9°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した。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、 38.3°C の発熱、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。軽度の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、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。流涎過多が認められ、挿管を行った。患者の血清および髄液に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、唾液の細胞培養では狂犬病ウイルスを分離できなかった。両検体とも、逆転写 PCR 法で狂犬病ウイルス RNA が検出されなかったため、原因の狂犬病ウイルス変異株は同定できなかった。

患者の治療としては、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。試験的治療計画として、リバビリンの静脈内投与が行われた。患者は、7日間昏睡状態に保たれた。その間、腰椎穿刺で採取した髄液中の狂犬病 IgG 抗体が32倍から 2,048倍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。当初、患者は長期の挿管の影響で話ができなかった。12月17日現在入院中であるが、改善した状態で安定している。患者は介助があれば歩くことができ、8分間、固定自転車をこぐことができ、自分で軟菜や固形食を食べることができる。数学パズルを解き、手まね言語を使い、発語能力は回復している。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され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されているため、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は、現在のコウモリ曝露の危険性は判明していない。

編集部注：本症例は、狂犬病を発症したヒトの回復例としては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1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、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。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、現在までに治療での有効性がないことが観察されている免疫調節因子(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ヵ月前にコウモリ咬傷歴があったことから、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)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が感染性物質(例えば、唾液、涙液、髄液、神経組織)に汚染されなければ、狂犬病患者の治療によりPEPの適応とはならない。感染標準予防策の遵守により、狂犬病曝露の危険性を最小限に抑えることができる。

ヒト狂犬病は、曝露後でも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判明しない限り、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。

しかし現状では、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に狂犬病を発症する危険性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明確に示された。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。臨床医および一般人は、コウモリとの直接接触による狂犬病感染の危険性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てはならない。

臓器提供者と移植患者における狂犬病の調査：米国アラバマ州、アーカンソー州、オクラホマ州、テキサス州、2004年

(CDC MMWR 2004; 53: 586-589)

本報告は7月1日にMMWR速報としてMMWRウェブサイト(<http://www.cdc.gov/mmwr>)に掲載された。

2004年6月30日に、CDCは3例の臓器移植患者および共通の臓器提供者で狂犬病の診断を確認した。臓器提供者は移植後に血清学的検査により狂犬病感染が証明された。移植患者は、移植後に病因不明の脳炎に罹患して、死亡した。

検査用検体が診断のためにCDCに送付された。本報告で、進行中の調査の要約および狂犬病曝露の危険と曝露後の処置に関する情報を提供する。

臓器提供者

臓器提供者は、重度の精神状態の変化と微熱のため、テキサス州の2つの病院を受診したアーカンソー州の男性であった。神経学的画像検

査結果は、くも膜下出血に合致した。くも膜下出血は入院後の48時間で急速に拡大し、患者は脳ヘルニアを来たして死亡した。臓器提供者の選定と検査の過程では、移植の禁忌事項は何一つ見られず、患者の家族は臓器提供に同意した。肺、腎臓、および肝臓が摘出された。他の器官ないし組織は摘出されなかった。また、提供者は死亡以前にいかなる血液製剤の投与も受けていなかった。肝臓と腎臓は、5月4日にテキサス州の移植センターで3人の患者に移植された。肺は、アラバマ州の病院で1人の患者に移植されたが、移植患者は手術中の合併症のため死亡した。

肝臓移植患者

[症例04-4] 肝臓移植を受けた患者は末期肝疾患の男性であった。患者は、移植後の経過がよく、手術後5日目に退院して帰宅した。移植の21日後に、患者は振戦、無気力、食欲不振のため再入院した。発熱はみられなかった。患者の神経学的状態は入院後の24時間で急速に悪化し、気管内挿管と集中治療が必要となった。腰椎穿刺では、軽度のリンパ球増多($25/\text{mm}^3$)およびタンパク質の上昇が軽度に見られた。脳の磁気共鳴画像(MRI)検査では髄液で信号増加を示した。患者の神経学的状態は悪化し続けた。入院6日後に、再度検査したMRIではびまん性脳炎が示唆された。その後、患者は死亡した。

女性腎臓移植患者

[症例04-5] 1例目の腎臓移植患者は高血圧と糖尿病に起因する末期腎不全の女性であった。患者は術後合併症もなく、移植手術7日後に退院した。移植25日目後、彼女は右側腹痛のため再入院し、虫垂切除を受けた。切除術の2日後に、患者はび慢性に攣縮を発現し、脱力感が増悪していることに気づいた。コンピュータ断層撮影(CT)とMRIによる神経系の画像検査では異常がみられなかった。その後の24-48時間で、精神状態が悪化し、痙攣発作、低血圧、呼吸不

全を来たして、気管内挿管が必要となった。患者の精神状態は悪化し続け、入院2週間後の脳画像検査では、高度の脳浮腫がみられ、その後患者は死亡した。

男性腎臓移植患者

[症例04-6] 2例目の腎臓移植患者は、巣状糸球体硬化症による末期腎不全の男性であった。患者は移植手術後に移植動脈が一時的に閉塞したため、移植腎の下極に梗塞が生じた。患者は移植12日後に退院した。移植27日後に、患者は病院の救急部を受診して、ミオクローヌス発作と精神状態の変調のため移植センターに移送された。患者は無熱であった。入院時に実施した脳のMRI検査では異常がみられなかった。患者の精神状態は入院後24時間で急速に悪化した。腰椎穿刺では、軽度のリンパ球増多($16/\text{mm}^3$)およびタンパク質の上昇が見られた。精神状態は、悪化し続け、呼吸不全を来たして気管内挿管が必要となった。入院10日後に再度実施したMRI検査ではび慢性脳浮腫がみられた。その後、患者は死亡した。

実験室内検査

CDCで行われた中枢神経系(CNS)の組織病理学的検査で、3例の移植患者すべてでネグリ小体を思わせるウイルス性封入体を有する脳炎であることが判明した。移植患者3名すべてで、狂犬病の診断は免疫組織化学的検査結果および直接蛍光抗体法による固定脳組織での狂犬病ウイルス抗原の検出で確認された。また、一方の腎移植患者のCNS組織では、電子顕微鏡検査でラブドウイルスに特有の封入体とウイルス粒子が同定された。

一方の腎移植患者の脳組織を頭蓋内および腹腔内に接種された乳のみマウスは、注射の7-9日後に死亡した。これらのマウスのCNS組織の電子顕微鏡検査では、ラブドウイルス粒子が見られ、また免疫組織化学検査で狂犬病ウイルス抗原が検出された。1例の移植患者の脳組

織で実施した抗原性分類では、コウモリに関連した狂犬病ウイルス変異株と矛盾がない結果であった。移植患者3例中2例と臓器提供者の血液で狂犬病ウイルス抗体が認められた。

提供者から狂犬病抗体が検出されたのは、提供者が移植患者への狂犬病感染源であった可能性を示唆している。提供者から採取した他の検体の検査は現在進行中である。

編集部注：狂犬病は、ラブドウイルス科リッサウイルス属の向神経性ウイルスによって引き起こされる急性致死性脳炎である。狂犬病症例の大部分は、狂犬病哺乳動物の咬傷によって引き起こされる。引っ掻き傷、開放創傷の汚染、感染性物質(例えば、狂犬病動物の唾液や神経組織)との直接粘膜接触を含む非咬傷曝露により狂犬病を発症することはまれである。数週間から数ヶ月の潜伏期の後に、狂犬病ウイルスは末梢神経系を通過して中枢神経系に達し、ここで増殖する。次いで、狂犬病ウイルスは神経分布を介して唾液腺や他の器官に拡散する。しかし狂犬病曝露後発病予防(PEP)を受けることにより狂犬病を予防できる。PEPは臨床的徴候が発現する前に開始されれば、狂犬病予防効果が非常に高い。

これまでに、5ヵ国で8例の角膜移植患者に狂犬病の伝播が発生しているが、本報は、固形臓器移植患者への狂犬病ウイルス伝播が証明された最初の症例について記している。狂犬病ウイルス感染は、狂犬病ウイルスが血行性に広がらないため、移植臓器に含まれた神経組織を介して起こったように思われる。CDCとの共同研究では、アラバマ州、アーカンソー州、オクラホマ州、テキサス州の地方衛生部は、提供者の可能な曝露源を特定して、患者に接触した医療従事者や家庭内での接触者の中でPEPが必要となりうる者を特定するために調査を開始した。

医療行為に関連した狂犬病伝播の危険度は非常に低く、これまで狂犬病患者から医療従事

者への狂犬病ウイルス伝播は記録されていない。患者の血液や体液に触れる際に、標準感染予防策をとれば(接触の程度に応じて、手袋、ガウン、マスク、ゴーグル、フェイス・シールドなどを使用)、狂犬病ウイルスへの曝露は予防できる。家族内接触者間で、狂犬病のヒト-ヒト感染が実験室内検査によって確認された例はない。媒介物や環境表面からの伝播による狂犬病症例はこれまで報告がない。

曝露の可能な経路には、外傷、健全でない皮膚、または粘膜接触による狂犬病ウイルスの皮膚や粘膜からの侵入が含まれる。傷のない皮膚に感染性物質が接触しても、狂犬病ウイルスへの曝露とは考えられない。4例の狂犬病患者のいずれからでも、上記のように、唾液、神経組織、髄液に曝露された人々はPEPを受けるべきである。PEP実施が適切と考えられる家庭環境での曝露は、咬傷、性的活動、口へのキスや他の粘膜と唾液の直接接触、食器やコップ、タバコの共有である。医療関連領域では、他にも気管内挿管、気管分泌物の吸引のような処置、あるいは鋭利な器具による損傷(例えば、針刺しやメスによる切り傷)のような、粘膜や健全でない皮膚への口腔内分泌物の曝露につながる機会がある。皮膚を貫通する負傷(例えば、針刺し)は、神経組織と接触する可能性があるため、曝露と考えられる。患者の体液(例えば、血液、尿、糞)との接触では狂犬病曝露の危険はない。

米国内の臓器提供同意者はすべてが、提供者として感染の危険を有しているか否かを確認するために審査と検査を受けている。臓器移植仲介機構は、臓器提供者に関して、最小限の臓器提供基準に合致するか否かの適性評価に責任を負っている。提供者の適性は、家族や知人への一連の質問と身体検査、および臓器機能障害を知るための血液検査、特定の血液媒介性ウイルスと梅毒に関する血液検査を通して決定する。狂犬病に関する実験室内検査は実施しない。ここに報告した事例では、提供者の死因は

非感染性のものと考えられた。臓器提供者への時間的猶予の役割は、この救命に必須の医療資源の有用性を過度に減少させずに、感染症が伝播される危険性を、合理的に達成可能な最も低いものにするを含めて移植待機患者での移植を最適に実施することである。臓器移植により得られる利益は、検査を受けた提供者から感染する危険性を遙かに上回る。CDC は、提供

者の検査選別の実施方法を再検討すべく連邦政府機関および臓器仲介機関と共に作業を進めている。

狂犬病と狂犬病予防に関する追加情報は CDC で入手可能である。電話404-639-1050または、<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/>。臓器移植に関する追加情報は <http://www.optn.org/> で入手可能である。

更新版：臓器提供者と移植患者における狂犬病の調査：米国アラバマ州，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)

2004年7月1日、CDC はテキサス州ダラスにあるベイラー大学医療センター (BUMC) で、臓器提供者と3例の臓器移植患者が発症した脳炎の原因が狂犬病であり、これを実験室内検査で確定したことを発表した。アラバマ州、アーカンソー州、オクラホマ州とテキサス州の病院と公衆衛生当局は、臓器提供者および移植患者との接触者を同定し、曝露危険度の評価や曝露後発症予防 (PEP) の実施を検討する公衆衛生調査を開始した。7月9日までに、PEP は臓器提供者および移植患者と接触があったと考えられた916例中、174例 (約19%) で開始された。この調査の結果、アーカンソー州保健省は、臓器提供者にコウモリ咬傷歴があったことを報告した (フランク・ウィルソン, M. D., アーカンソー州保健省, 私信, 2004)。

[症例04-7] 7月7日、CDC はBUMCにおいて、6月上旬に原因不明の脳症で死亡した臓器移植患者の追加報告を受けた。この症例は、現在行われている臓器移植患者の剖検例の調査で見つかった。患者は末期の肝不全で、2004年5月初旬にBUMCで肝移植を受けた。患者は移植関連の合併症で入院が続いていたが、6月初旬に神経学的異常を発現し、痙攣が認められた後、昏睡から死に至った。7月7日、BUMCの病理医は、

狂犬病を疑わせる細胞質内封入体を脳内の複数個所で確認した。

臓器移植患者からの検体は、7月7日にCDCに送られた。検体の直接蛍光抗体染色や免疫組織化学的染色を行ったところ、海馬、中脳、橋、延髄、小脳など脳の複数個所で狂犬病ウイルス抗原が確認された。これまで狂犬病を発症した3例の臓器移植患者と同様、抗原の特性評価の一次検査では、食虫コウモリに関連する狂犬病ウイルスの変異株と一致した。7月8日、CDCの調査では、肝臓を提供した患者の組織や血清から狂犬病ウイルス感染を疑わせる所見は認められなかった。

BUMCで行われた手術の再調査で、のちに狂犬病と確定した臓器提供者からの腸骨動脈の一部が、将来の肝移植での使用のために施設に保管されていたことが判明した。この動脈の一部は、最後に狂犬病を発症した臓器移植患者の肝移植の際に使用されていた。狂犬病の感染原因を特定する調査は現在行われているが、現在の証拠に基づくと、狂犬病に感染した臓器提供者の動脈が感染原因となった可能性が高い。この臓器移植患者との接触歴があった者の調査、およびPEPの開始の検討は現在進行中である。

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 (RT-PCR) と免疫組織化学検査によって診断が確定した。患者の女友達も同じイヌに咬まれたが発症しなかった。

狂犬病は、急性かつ進行性の脳髄膜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狂犬病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危険度が高いと言える。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05-1] 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°C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領地であるセウタの病院に入院した。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)、頻脈(150/分)、全身の震えを認めた。

患者は集中治療室に移送され、挿管と人工呼

吸を受けた。低血圧および肺炎を発症していたことから輸液、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。集中治療室では、バンコマイシンとセフト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0-3-7-14-28日接種方式による狂犬病ワクチン(独マールブルクのカイロン社製 Rabipur)が続行された。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 α は使用しなかった。頸部および髄液、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レファレンスラボラトリー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狂犬病陽性であり、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。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:省略)。セウタの病院から患者の検体の送付を受けていたマドリードのカルロス 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、ついには対光反応が消失した。入院20日目、2回の脳波検査で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ヵ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を発症した。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、感染危険度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危険性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年以来のものとなる。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こともある(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のキツネが入り込み、キツネ、シカ、イヌ、ネコ、アナグマに狂犬病を伝播させたことがある)。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曝露前の狂犬病ワクチン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ワクチン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、また曝露後発病予防(PEP)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の危険性が非常に高いことを理解していなかったゆえである。1ヵ月後、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、狂犬病ワクチンと免疫グロブリンによるPEP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、高力価の狂犬病抗体産生がみられた。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検体を使用し、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。この陽性率の低さは、間欠的なウイルス排出、検体採取のタイミング、採取した検体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、本症例で行ったように、生前診断のために生検検体の免疫組織化学的検査を行うことを提案したい。

インドでの2週間の休暇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一つであり、毎年少なくとも40,000例の死亡が報告されている。しかし、英国で狂犬病はまれであり、1977年以降12例の報告しかなく、そのうち11例は輸入症例である。残る1例はスコットランドでコウモリ取扱免許取得者が、コウモリリッサウイルス2a型により発症したものである。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を発症している。以下に、インドのゴアで2週間の休暇を過ごした旅行者が発症した麻痺型狂犬病の経過を報告する。

[症例05-2] 30代後半の女性が左脚へ放散する腰痛を訴えて、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た。道路を歩行中に、綱に引かれた子イヌが彼女の左脚に咬みついた。女性は軽い擦過傷を負ったが、傷をティッシュペーパーで拭っただけで、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狂犬病ワクチン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、4ヵ月前から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℃。左脚の痛みはひどく、モルヒネを必要とし、反射が消失し、脱力感もあり、L4からS1領域の知覚喪失も見られた。白血球数は増加していた。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、鳥肌様の発疹、左右の高度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、左右上下肢には弛緩性筋力低下が見られると指摘した。暫定的にギラン・バレー症候群と診断され、免疫グロブリンの静注を受けた。腰椎穿刺では透明な髄液が確認され、白血球数11/ μ L(リンパ球9,多形核白血球2),赤血球数4/ μ L,蛋白質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、挿管および人工換気が行われた。13日目、頭位変換眼球反射がなくなり、瞳孔反射もなく、Bickerstaff型脳幹脳炎の診断が考えられた。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および神経学専門の医療機関に連絡を取った。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、患者はさらに治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。これはかねてより狂犬病で見られる変化である。脳波上は、周期的複合波を伴う脳症的变化がみられた。検体到着から5時間後、heminested RT-PCRとrealtime PCR検査により唾液と皮膚は、狂犬病ウイルス陽性

と判明した。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、検査室内の汚染でもなく、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。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、流涎過多、痙攣は一度もみられなかった。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 検査を行い、両検査で狂犬病の診断が確認された。また、血清中の狂犬病中和抗体価の上昇もみられた。

[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の危険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職員も、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のイヌによる咬傷が原因となることが多いとはいえ、本症例は、一見無害なペットによる咬傷も、特に誘発原因なく咬まれた場合は、十分に注意すべきことを示している。そのような動物は狂犬病の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狂犬病ワクチン接種や免疫グロブリンの注射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。状況によっては、曝露前ワクチン接種が望ましい。それによって曝露後発病予防 (PEP) が簡略されるほか、狂犬病発現の危険性が低減される。PEP を受けない場合、狂犬病のイヌに咬まれた後の狂犬病発症の危険度は、受傷部位や咬傷の重傷度によって約50%高くなる。

大半の患者は狂躁型狂犬病を発症する。狂躁型は、恐水症や恐風症を特徴とし、両症状による痙攣または吸気時攣縮を伴う。しかし、3分の1の患者は麻痺型狂犬病を発症する可能性がある。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、特に急性運動性軸索型と誤診されることもある。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、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、脊髄前角細胞のウイルス感染による可能性が考えられる。咬まれた四肢の激しい痛み、搔痒、鳥肌などの症状も、狂犬病患者でよくみられるので、狂犬病診断の追加の手がかりとなるだろう。

狂犬病の疑いのある患者は、唾液、髄液、血清などを採取して検査し、さらに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、最も優れた検査法の一つである。さらに本報告は、唾液の PCR 検査が有効な迅速診断法であるというこれまでの見解を裏付けるものである。初期の検査結果は陰性となる可能性もあるため、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、死後に脳組織を検査することによって初めて診断される場合もある。この場合の診断は剖検によるか、Vim-Silverman 針または骨髄穿刺検査に使用される長い生検針を用い生検検体で実施可能である。このような検査をせずに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、臨床的に脳炎と診断され、病原が確定されない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-ヒト感染に関して詳細に記された症例はまだ報告されていない

いが（臓器移植による事例は除いて）、隔離看護、血縁者および曝露された医療職員へのワクチン接種を実施し、他の職員への安全性を配慮する。また、非専門研究所へ送られた検体は追跡調査する必要がある。最近まで、狂犬病は臨床症状が発現すると、ほぼ例外なく死に至ると考えられていた。記録に残る狂犬病生存例は、曝露前か曝露後に何らかのワクチン接種を受けているが、曝露後直ちに完全な PEP を実施された症例は存在せず、従ってこうした生存例は本質的にはワクチン接種計画が失敗した例と位置づけられる。とはいえ2004年、米国ウイ

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て、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。狂犬病を治療しようという可能性は、可能な限り早期に診断する努力のさらなる推進力となる。

インドから帰国したイギリス人旅行者の狂犬病死

(Smith A et al Eurosurveillance, 2005; 10: E050728.5.)

[症例05-2a] 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した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、ドイツのバ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、温血動物により咬傷あるいは擦過傷を受けた場合、創部を石鹸と多量の水で洗浄し、狂犬病ワクチン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、受傷からどれほど時間が経っていても、帰国時には病院を受診する必要がある。狂犬病の予防において、早期に曝露後発病予防(PEP)を行うことが最も効果的である。曝露される以前に狂

犬病ワクチン接種を受けていない場合は、PEPとして、咬傷受傷後できる限り早く1回目のワクチン接種を受け、その後3, 7, 14, 30日後に計4回のワクチン接種を受ける。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回数は少なくなる。曝露の危険度が高い

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、狂犬病のみならず、旅行に関連する疾患の危険性の説明を受けていることを確認するために、海外旅行出発前に旅行中の健康についての助言の重要性を強調しなければならない。

英国では旅行者全員に狂犬病ワクチン接種が推奨されるわけではない。狂犬病常在地域に1ヵ月以上滞在または旅行し、かつ即時に信頼できる医療機関を受診できない場合、または狂犬病常在地域の旅行期間は1ヵ月未満だが旅行中の活動が狂犬病曝露の可能性が高いものである場合、さらに PEP 実施医療機関を受診しにくい場合に、曝露前ワクチン接種が推奨されている。

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] 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。麻痺型や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名の臓器移植患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] 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名を越える病院職員が狂犬病曝露後発病予防を受けた。

[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・恐風症に伴う痙攣が発現せず、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みられる患者では、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発病予防(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減少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・バレー症候群(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05-3] 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言われている。

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年前にイヌ咬傷歴があるものの、狂犬病曝露後発病予防(PEP)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。神経巣徴候はなかった。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、髄液は無細胞で、蛋白質と糖値も正常であった。側頸部のX線写真では咽頭後隙に空気がみられ、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。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が必要になったが、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、四肢の麻痺がみられた。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)に死亡した。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、狂犬病に特有な症状である。しかし、これら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、口蓋や後咽頭壁の知覚変化を伴わない咽頭反射亢進を確認できるだけである。意識レベルの変動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みられるのみで、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性攣縮が恐風・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、イヌの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歴が明らかに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）はこの既往歴を無視して、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。狂犬病曝露歴がないことは、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、イヌ由来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、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%にみられる。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みられない。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。叩打筋水腫は、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、髄液、尿など）に同時に排出されることはない。核蛋白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。

200名を越える病院職員が狂犬病曝露後発病予防を受けた。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、のち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のちの病院では良くみられる。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カ所ずつ、組織培養ワクチンを0.1mL皮内接種するものである。しかし、現在WHOはこの方法を推奨していない。

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。

致死性脳炎

(Lancet 2005;365:358)

[症例05-4] 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に不随意収縮が生じた。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。診察時、患者は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収縮期血圧が最大280 mm Hgに達する高血圧や心停止を来たしたため、ペースメーカーを装着した。集中治療室搬入10日後からは脳幹反射も停止し、人工呼吸器なしでは呼吸できず、脳波上も深昏睡を示すデルタ波が見られ、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検査では脳幹から間脳に広く病変が認められた。4日目に採取した髄液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の減少がみられた。神経特異的エノラーゼとS100蛋白質は正常であった。髄液中の細胞増多は16日目に軽度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、狂犬病性脳炎にみられる症状である。この患者においては、過去にインドへの渡航歴があり、現地で幼若な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った。しかし、狂犬病の診断は、唾液、血清、髄液で狂犬病抗体が陰性であったため、支持されなかった。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のち、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現後は死亡を防ぐ治療法は存在せず、曝露後発病予防として能動的・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、イヌに咬まれたのち直ちにPEPを受けること、ならびに狂犬病媒介動物へのワクチン接種によって、狂犬病の影響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多発国では、狂犬病は主にイヌなどの家畜が媒介しているが、ワクチン接種計画の実施には至っていない。本症例はドイツでは8年ぶりの報告であり、最近オーストリアで発生したモロッコへの旅行者の狂犬病症例とあわせ、ヨーロッパ諸国では輸入狂犬病の危険があることに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され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。

ヒト狂犬病症例：米国フロリダ州，2004年

(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、曝露後発病予防(PEP)を行わない場合はほぼ全例が死亡する。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日間の入院後死亡した。死亡の前日に狂犬病の診断が考慮されたが、死亡前に検体は採取されなかった。2004年3月、死後の固定脳組織検体が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見られるイヌ変異株であり、報告によると、男性はハイチを旅行し、イヌに咬まれた。イヌによる咬傷後は、特にイヌの狂犬病常在国では、狂犬病を考慮しなくてはならない。

[症例05-5] 2日前からの水分摂取時の呼吸亢進および興奮を伴う嚥下困難のため、男性は病院の救急部を受診した。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、短時間微熱があったと申告した。軟菜食および固形食は嚥下でき、咽頭痛や不快感を訴えなかった。口腔および咽頭の診察時に、患者は興奮状態となり、過呼吸を呈した。経過観察および診断目的で入院した。入院当日の神経学専門医の診察では、嚥下困難の病因は不明で、感染症、消化器、呼吸器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異常

所見はみられなかった。

患者はマラリアの既往歴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(頸部食道造影)を含む耳鼻咽喉科的検査および頸部と軟部組織のX線検査の結果は正常であった。検査時に、興奮および過呼吸が誘発されたため、抗不安治療を開始し、患者は精神科に紹介された。

入院3日目、39.4°Cの発熱が続き、白血球数は14.5/ μ L(正常値:3.6-11.0/ μ L)と増加がみられた。感染症専門医は、腰椎穿刺およびウイルス性疾患の検査(特に狂犬病)を行うよう指示した。患者の妻は、夫が8ヵ月前にハイチを旅行中、イヌに指先を咬まれたと報告した。妻は、そのイヌがまだ生きていと述べたが、調査官はこれを確認できなかった。妻はまた、夫はその後再びハイチに行ってはいないと言った。マラリアの検査結果が判明するまで、抗マラリア治療も経験的に実施された。

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。監察医は組織病理検査により、大脳皮質、脳橋、海馬、脊椎にネグリ小体と一致する細胞質封入体を認めた。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組織切片を染色せずに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。逆転写PCRで、ハイチに常在するイヌの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された。この変異株による、米国内の家畜あるいは野生動物への感染記録はこれま

でなかった。家族1名が、患者の分泌物との接触があったため曝露後発病予防(PEP)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生しており、狂犬病が診断されてなかった同一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感染している。狂犬病感染症例のうち38例(81%)は米国内で感染している。外国で感染した9例の患者のうち、2例はハイチ(本報に記述した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例ずつ感染している。

米国内で狂犬病に自然感染する危険が最も大きいものは、食虫コウモリと遭遇して咬傷を受けることである。具体的には検査ができた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*)とギンイロコウモリ(*Lasiurus noctivagans*)の2種の小型コウモリが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PEPを受けることができれば、ヒト狂犬病は予防可能である。PEPとしては、曝露部位に狂犬病免疫グロブリンを注射し、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回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、曝露後の死亡を防ぐことができるが、米国においては、狂犬病ワクチンの安定的な供給は、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を自主回収した後、ワクチン製造を中止したまま、再開していない。

米国では、ワクチンの義務接種および野良イヌ撲滅計画により、狂犬病ウイルスイヌ変異株のイヌ間伝播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、イヌの狂犬病発生は続いている。これらの国では狂犬病曝露の危険があるため、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、狂犬病の曝露前ワクチン接種(0、7、21または28日に狂犬病ワクチンを計3回筋肉注射する)が推奨されている。本症例は、狂犬病の臨床徴候が現れる8ヵ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症例中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症例の調査結果では、11ヵ月から6年というさらに長い潜伏期が示されている。

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に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。生前の検体は、項部の全層皮膚生検(直径4-6mm)、新鮮唾液、血清、髄液である。ホルマリン固定した脳組織による死後の狂犬病診断は可能だが、新鮮な脳組織検体が、感度、特異性、時間的効率の点で最適である。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例に関する報告によると、予後不良とはいえ、迅速な狂犬病診断は患者の臨床経過を管理するうえで非常に重要である。早期診断の利点は、新規の治療法⁽¹⁾を考慮できるということだけではなく、適切な感染予防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PEP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回顧的発見、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狂犬病症例の回顧的