

診断により、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。

訳注(1)：狂犬病免疫グロブリンとワクチンによる PEP

は行わずに、人工的に昏睡状態を誘導し、ベンゾジアゼピンおよびバルビツラートによる脳波の発作波抑制を行い、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。

ヒト狂犬病症例：米国ミシシッピ州，2005年

(CDC MMWR 2006;55: 207-208)

2005年9月27日、ミシシッピ州在住の健康な10歳男児が脳炎のため死亡し、死後に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危険性を認識し、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06-1] 2005年9月11日、男児は発熱し、頭痛を訴えた。9月13日、39.1℃の発熱のため小児科医を受診し、患児が「頭皮がかゆい」と表現した感覚が記録された。ウイルス性疾患と診断され、症状が悪化した場合は再受診するよう指示された。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部に搬送された。臨床検査、胸部X線の結果は正常範囲内で、患者は帰宅した。

患児の臨床徴候は1日中悪化し続け、同日夜、発熱、不眠症、尿意切迫、右頭部と右腕の知覚異常、嚥下困難、失見当識、運動失調が発現したため救急部を受診し、脳炎の疑いで入院した。現病歴からは、ダニ咬傷は認めず、家庭のペット以外の動物との接触もなかった。

入院時、37.8℃の発熱があり、白血球数12,200/ μ L(正常値：4,800-13,500/ μ L)であった。髄液の検査で、白血球数226/ μ L(正常値：0-5/ μ 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、東部ウマ脳脊髄炎などのウイルスに対するIgGおよびIgM抗体検査のため、血清および髄液検体を採取した。

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、幻覚を生じた。次第に興奮し、好戦的となり、鎮静を要した。患者は興奮状態で、家族に咬みついた。翌朝、専門医療機関に転院した。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、バルトネラ菌種に関する血清検査は陰性であった。PCR法により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、髄液中のアルボウイルス抗体は陰性であった。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、患者状態は悪化を続け、血圧および体温の大幅な変動がみられた。9月26日、脳浮腫と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の原因不明死調査部(UNEX)に照会された。患者の担当医は、急速進行性の脳症から、東部ウマ脳炎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日に採取した血清検体中の狂犬病ウイルス抗体価が128倍から8,192倍に上昇していたことから、狂犬病と診断した。その後の髄液の検査で狂犬病ウ

イルス抗体が確認された。逆転写 PCR 法で髄液中に狂犬病ウイルス核酸は検出されなかった。ウイルスの特性を明らかにし、感染源の動物を同定するためにこれ以外の検体は得られていない。

患者の発症後、家族および関係者は質問に対し、明確な動物咬傷を申告していない。しかし、患者の死後に数人から、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。室内およびガレージで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上の部屋で生きたコウモリが捕獲された。少年は、2005年春に生きたコウモリを自分の寝室から外に逃がしたことがあった。

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。キャンプの計画では、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児と一緒にキャンプに参加した子供達の親への聞き取り調査により、キャンプ場あるいは洞窟の中でコウモリとの直接接触は示唆されなかったが、報告によると、1羽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(狂犬病の発症14日前)から9月27日の死亡までの間に患児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、曝露後発病予防(PEP)が行われた。家族および関係者への聞き取り調査から、患者はよく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。感染性体液に曝露された可能性の評価を受けた79名の医療従事者のうち、看護師19名、医師4名、呼吸療法士5名、放射線技師2名、検査室職員2名を含む合計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年以降初めての症例である。ミシシッピ州で人家の内外でコウモリの出現

が複数件報告されていること、そして、患児が2005年春に自宅で生きているコウモリに素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であろうと判断された。コウモリはミシシッピ州で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が特定されている。本症例は、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、髄液、神経組織などの感染性物質に汚染されない限り、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予防策の遵守により、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、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期を同じくしている。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、曝露後に適切な創傷処置を行い、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判明しない限り、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。

コウモリの検査ができない場合、曝露の可能性が高ければ PEP を実施する必要がある。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は、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。狂犬病が発症してしまえば、PEP の効果はなく、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危険性が増すことを認識する必要があることが明示された。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、動物を捕獲して検査に提出し、3) 現地または州の公衆衛生局職員に報告し、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、人家に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への直接曝露による狂犬病の危険性を認識することは重要であり、曝露された場合は速やかに医療機関を受診しなくてはならない。

治療的昏睡およびケタミン投与が奏功しなかったヒト狂犬病症例

(Hemachudha T et al. J NeuroVirology 2006;12:407-409)

【要約】 米国ミルウォーキー州で発生したヒト狂犬病症例の最近の治療成功をうけて、狂躁型狂犬病の初期で入院した33歳のタイ人男性患者に対して類似の治療法を施行した。患者は脳波で burst suppression パターンを維持するために、ジアゼパムとチオペンタールナトリウムの静脈内投与にて治療的昏睡を受けた。本治療は46時間継続され、同時にケタミンの持続点滴 (48mg/kg/日) と経鼻胃管にてリバビリン (48~128mg/kg/日) が投与された。経過中、患者の狂犬病ウイルス抗体は陽性にはならず、第8病日に死亡した。少なくとも他3例の患者でも、類似の治療法は奏功しなかった。治療的昏睡は、明白な科学的根拠に乏しく、治療費が高価な上、潜在的合併症の可能性があるので、臨床試験以外で用いる際には十分に注意する必要がある。ヒト狂犬病の有効な治療法を開発するためには、培養細胞や狂犬病の動物モデルを用いた実験が今後も多く必要である。

【序】 2004年にミルウォーキー州で狂犬病に罹患した若者が回復した (Willoughby 他, 2005)。治療成功の原因が、弱毒化したコウモリ狂犬病ウイルス変異株の感染に関連したためか、受け

た治療法が効果的であったためかは不明である。(Jackson, 2005, 2006; Lafon, 2005)。この患者では、症状発現時に狂犬病ウイルス抗体がみられた。我々はタイにおいて、治療的昏睡およびケタミン投与が奏功しなかった狂犬病患者の症例を報告する。

【症例06-2】 33歳男性が、4日間続く発熱、左上肢の灼熱感、恐怖症による痙攣発作で、2006年3月30日に Chulalongkorn 大学病院に入院した。患者は2ヵ月前にイヌに咬まれたが、狂犬病曝露後発病予防は受けていなかった。狂犬病ウイルス RNA は第1病日に、核酸配列ベース増幅 (NASBA) (Wacharapluesadee and Hemachudha, 2001) を用いて、毛包から検出された。狂犬病ワクチンやヒト狂犬病免疫グロブリンの投与が病状を悪化させてしまう危険性があったため (Hemachudha 他, 2003)、この患者には使用されなかった。患者は、ミルウォーキー州の狂犬病患者 (Willoughby 他, 2005) に用いられた治療法を開始する時点では、意識清明で理路整然としていた。患者には、ケタミン (48mg/kg/日) とジアゼパムが静脈内投与され、連続脳波

計 (EEG) では β 波が記録された。チオペンタールナトリウムは患者の血行動態に基づいて、用量調整を行いながら追加投与され、開始14時間以内に EEG で burst suppression パターンとなった。リバビリンの静注製剤が使用できなかったため、ミルウォーキー州での静注投与された2倍量 (初期投与量66mg/kg, 128mg/kg/日を2日, 48mg/kg/日を2日) が経鼻胃管を通して投与された。Burst suppression パターンは、患者が心室性頻拍を発現して心停止するまで、46時間維持された。心停止後、患者に対する蘇生術は成功した。患者の EEG は振幅150-300 μ V, 1-2 Hz の脳症パターンで経過し、死亡する第8病日まで、耐えうる最高用量のバルビツール酸塩を投与したが、burst suppression パターンを維持することができなかった。患者は心筋炎を発症しており、左室駆出率は20%で心臓特異的トロポニン T とクレアチンキナーゼ-MB の上昇が認められた。患者の末梢血管抵抗は減弱し、血圧はドブタミンと少量のノルエピネフリンで維持された。このため、患者の尿量は維持された。神経原性肺水腫が第2病日に出現し、その後、増悪傾向を示したため、第7病日には8-10cm H₂Oの終末呼気陽圧サポートを必要とした。患者の肺動脈楔入圧は第7病日までは正常であったが、その後心不全および腎不全を伴った重度の肺水腫が出現し、患者は翌日死亡した。

狂犬病ウイルス RNA は、毛包 (第3, 4病日) および唾液 (第2-8病日) から継続的に検出された。経過中、ウイルス中和抗体測定を行ったが、血清や脳脊髄液 (CSF) からは狂犬病ウイルス抗体は検出されなかった。剖検にて、患者の脳と脊髄組織から狂犬病ウイルスが分離された。

【考察】 これまで6例の患者が狂犬病から回復した。しかし、ミルウォーキー州の患者だけは症状発現前に狂犬病ワクチンが投与されていなかった (Jackson 他, 2003; Willoughby 他, 2005)。本症例は、治療薬としてケタミン (48mg/kg/日) とリバビリンを使用し、ジアゼパムと

チオペンタールナトリウムを用いて昏睡状態にさせ、脳波にて burst suppression パターンを可能な限り長く保つように行われた。治療的昏睡は痙攣重積発作の治療に効果的と考えられているが、EEG で burst suppression パターンを持続させることが必ずしも痙攣のコントロールや発作の再発予防に必要でないかもしれない (Krishnamurthy and Drislane, 1999; Bassin 他, 2002)。しかし、他の神経学的病変における治療的昏睡の神経保護効果は確立されていない。本法を狂犬病や、他の神経感染症に用いる明白な科学的根拠はない。New England Journal of Medicine に報告されたミルウォーキー州の症例報告は、本治療法の妥当性を示すものではなく、この治療法を保留することは付随論説 (Jackson, 2005) でも述べられている。狂犬病ウイルス感染において、興奮毒性の果たす役割を証明する実験的な報告はなく (Jackson, 2006)、そしてこの機序に反対する最新の研究報告もある (Weli 他, 2006)。脳卒中の動物モデルにおける興奮毒性のエビデンスは多く存在するが、作用機序の異なる様々な神経保護薬剤による治療は、ヒトを対象とした多くの臨床試験で効果がないことが示された (Cheng 他, 2004)。しかし、最新の臨床試験で、新薬が効果的であったとの報告もある (Lees 他, 2006)。

この患者では、ジアゼパムとチオペンタールナトリウムを用いた治療的昏睡と、ケタミンとリバビリンでの治療が不成功に終わった。経過中、患者では狂犬病ウイルス抗体が産生されなかった。抗体は狂犬病の回復に十分ではないが必要なものである。本症例が感染したイヌ狂犬病ウイルスよりも、コウモリ狂犬病ウイルス変異株のほうが、ヒト狂犬病症例において早期に中和抗体を発現する可能性がある (Hemachudha 他, 2002)。適応免疫反応は、ウイルスを排除し、狂犬病から回復するための重要な宿主メカニズムである考えられている (Lafon, 2002; Hemachudha and Wilde, 2005)。狂犬病ワクチ

ンの投与が、死亡前に抗体産生を誘導したか、または疾患に対して有益な、もしくは有害な影響を及ぼしたか否かは不明である。我々はミルウォーキー州の生存者と類似した治療法を用いられたにもかかわらず、狂犬病で死亡した例がドイツ、インド、米国でそれぞれ1例ずつ発生したことを把握している (Houston Chronicle, 2006)。治療の昏睡は、明白な科学的根拠に乏しく、治療費が高価な上、潜在的合併症の可能性があるため、通常の保護規約がある臨床試験

以外で用いる際には十分に注意する必要がある。本治療法を世界中の多くの患者に提供することは、狂犬病から回復する機会を狭める可能性がある。また、特にヒト狂犬病が多発する発展途上国では、本治療法に必要な資源を他の場所で、より効率的に使用できる可能性がある。明らかに、ヒト狂犬病患者に対する有効な治療法が開発されるまでには、より多くの細胞培養システムや狂犬病の動物モデルを用いた実験を行う必要がある。

ヒト狂犬病症例：米国インディアナ州およびカリフォルニア州，2006年 (CDC MMWR 2007;56:361-365)

狂犬病は、急性・進行性脳炎を引き起こすウイルス感染症で、一般に致命的と考えられている。しかし、2004年、ワクチン接種を受けていないウィスコンシン州の患者が、新しい治療を受け、曝露前のワクチン接種あるいは曝露後発病予防 (PEP) を受けていない狂犬病からの生還者⁽¹⁾として初めての記録となった。これは将来、狂犬病の治療が成功するかもしれない可能性を示唆している。本報告は、ウィスコンシン州の患者と同様の治療を受け、治療が不成功に終わった最近の狂犬病2症例に関する報告である。本報告では、インディアナ州衛生局 (ISDH)、カリフォルニア州衛生福祉局 (CDHS)、CDC により行われた疫学調査の結果、ならびにインディアナ州マーシャル郡、カリフォルニア州のサンウォーキン郡およびアラメダ郡における公衆衛生学的対応についても述べる。本報告の知見は、迅速な PEP の実施と、時宜を得た狂犬病診断のためには、狂犬病曝露に関する臨床的な認識を高める必要があり、治療を試みる場合はそれが特に重要であることを強調するものである。

インディアナ州

[症例07-1] 2006年9月30日、10歳の女兒が右

腕の疼痛に気づいた。また両親が女兒の体幹部と四肢の発疹に気づいた。10月3日、嘔吐を発症し、腕の疼痛は増悪し、時折、腕のしびれを訴えた。10月4日、初回の家庭医受診時には、腕および鎖骨のレントゲン写真は正常であった。初発症状から3-5日後、患者の発語は不明瞭となり、食欲減退、咽喉痛、首の疼痛、および38℃の発熱がみられ、易刺激性、興奮状態となった。10月6日、迅速A群連鎖球菌抗原検査および異好抗体検査が行われたが、結果は陰性であった。10月7日に地域病院に入院したが、入院後に分泌物の嚥下困難が確認された。舌には白苔が付着しており、口からはみ出していた。血算および電解質は正常。舌炎の疑いのためメチルプレドニソロン、そして粘膜カンジダ症のためフルコナゾールが処方された。

10月8日、神経学的症状がより顕著となり、主治医は大学関連の三次小児専門病院への転院を手配した。小児病院到着時、患者は易刺激性で、間欠的に意識が覚醒し、精神状態の変化がみられ、嗜眠状態となった。不明瞭発語と分泌物の嚥下困難がみられ、患者は溺れかけているような感を訴えた。呼吸困難、酸素飽和度低下、分泌過多のため、気管内挿管を行い、人工呼吸を開始した。腰椎穿刺の結果、白血球数

26/mm³ (正常値:0-7/mm³), 赤血球数1/mm³ (正常値: 0/mm³), 蛋白質濃度28mg/dL (正常値: 15-45mg/dL), グルコース濃度89mg/dL (正常値: 40-70mg/dL)であった。髄膜脳炎と暫定診断され, バンコマイシン, セフトキシム, アシクロビルが投与された。入院2日目, 嗜眠, 傾眠, 全身の皮膚潮紅(バンコマイシン投与に関連), 流涎過多を発現した。

当初の家族への聞き取り調査によると, 患者は, 健常と思われる飼いネコや飼いイヌとは頻繁に接触していたが, それ以外の動物との接触はなかった。入院3日目, 患者の家庭医は, 小児科病院の職員に, ベビーシッターの話として2006年6月に患者が動物に引っ掻かれた, あるいは咬まれたらしいと伝えた。家族は, 傷を負わせた動物の種類を確認していなかったが, 患者は気管挿管されていたにも関わらず, コウモリから受傷したと伝えることができた。同日, 狂犬病ウイルス検査のため, 血清, 唾液, 髄液, ならびに項部の皮膚生検検体をCDCに送付した。血清中の狂犬病ウイルス抗体検査は陽性であった。唾液および皮膚検体は, 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)法で狂犬病ウイルスアンプリコンが陽性であり, 皮膚検体は直接蛍光抗体(DFA)染色法で狂犬病ウイルス抗原が陽性であった。患者はこれまで狂犬病ワクチン接種も, PEPも受けていなかった。

狂犬病の確定診断後, ウィスコンシン狂犬病治療プロトコルを開始した。これは, 積極的な支持療法に加えて, フェノバルビタール, ミダゾラム, ケタミン, アマンタジンによる抗興奮および抗ウイルス療法を行うものである。入院6日目, 食品医薬品局(FDA)の治験薬緊急使用プロトコルに基づき, リバビリンを静脈内投与した⁽²⁾。神経伝達物質の補充のため, コエンザイム Q10, L アルギニン, テトラヒドロbioプテリン, ビタミンCも投与した。入院中, 頭蓋内圧上昇, 尿崩症, 抗利尿ホルモン分泌異常症候群(SIADH), リバビリンによる可逆性肺炎, 頭蓋内静脈洞血栓症, 大脳および小脳ヘル

ニアなど, 様々な合併症を発現した。鎮静薬は漸減したが, 患者は意識を回復しなかった。容態が悪化し, 予後不良のため, 生命維持装置を停止した。2006年11月2日, 患者は入院26日目に死亡した。死後に採取された脳組織から狂犬病ウイルス抗原が検出された。

〔疫学的調査〕母親の報告では, 6月中旬のある夜に, 患児が母親を起こし, トリカコウモリが寝室に飛び込み自分に咬みついたと話したとのことであった。母親は患児の腕に小さな傷跡を確認して, 傷を洗浄し, 市販の応急処置薬を使用した。母親は娘の寝室に動物がいるか確認したが, 何も見つからなかったため, 娘には珍しくない悪夢と考えた。ほぼ2, 3日後に, 患児の兄が飼いネコから死んだコウモリを取り上げたが, 母親はこの出来事を数日前の娘の件と関連させて考えられず, 娘にPEPを受けさせなかった。母親は, 後から, 咬傷時には寝室の窓は開けたままで, 網戸も閉めていなかった可能性が高いと報告した。

10月14日, 患者の皮膚および唾液から得られたアンプリコンの遺伝子配列解析により, CDC は, 感染ウイルスがギンイロコウモリ(*Lasionycteris noctivagans*)が保有する狂犬病ウイルス変異株であることを確認した。ISDH は, 発症7日前から患児の死亡までの間に患児の唾液に曝露された者にはPEPが推奨されるとした。患者の家族7名, 家庭医の医院の医療従事者1名, 最初に治療を行った病院の職員9名, 救急隊員1名, 小児病院の職員17名, 患児の学校および地域の関係者31名を含む, 合計66名がPEPを受けた。

カリフォルニア州

〔症例07-2〕2006年11月15日, 11歳男児に咽喉痛, 疲労感, 発熱(38度)が見られた。男児は, 2006年10月2日にフィリピンから移住してきており, 予定されていた小児用ワクチン接種のため, 11月16日に小児科医を受診した。咽頭炎

と診断され、アモキシシリンを処方され、ワクチン接種は延期された。同日夜、胸部絞扼感、嚥下困難、不眠症のため病院の救急部を受診した。頻脈(128 bpm)および高血圧(148/99 mmHg)がみられたが、発熱はなく、呼吸数および酸素飽和度は正常であった。

その数時間後、救急部で、不規則な口唇および口腔の運動、幻覚、興奮を発現した。恐風症、恐水症、流涎過多、口腔内分泌過多などの狂犬病関連症状が認められた。男児は三次小児病院に転院した。紹介元の医師から狂犬病の可能性が伝えられたため、小児病院では、接触および飛沫感染対策を含む感染予防措置がとられた。

患者は小児集中治療室に入院し、流涎過多があったため、気管内挿管を必要とした。断続的な精神状態の変調がみられた。最初は救急病棟で、その後小児集中治療室において、鎮静剤投与に関連する血行動態不安定を発現し、心蘇生が実施された。心電図により、び慢性の ST-T 変化を伴う洞性頻脈が示され、心エコー検査では全身性血管抵抗増加および続発性心筋症が判明した。腰椎穿刺により、白血球数は $8/\text{mm}^3$ 、赤血球数は $0/\text{mm}^3$ 、蛋白質濃度 25mg/dL 、グルコース濃度 128mg/dL であった。病歴、臨床徴候、症状に基づき、ウィスコンシン狂犬病治療プロトコル⁽³⁾の記載に従い、自律神経障害に対処するため、入院初日に、ケタミンおよびミダゾラムを点滴投与した。

カリフォルニア州衛生福祉局(CDHS)と相談の上、狂犬病診断のため夜間に角膜印圧検体、髄液、血清、唾液などの検体を採取し、入院2日目に検体を CDC および CDHS Viral and Rickettsial Disease Laboratory に送付した。11月18日、角膜印圧検体の DFA 検査により狂犬病ウイルス抗原が検出された。この検査結果を受けて、病院の担当医は CDHS, CDC, そしてウィスコンシン狂犬病治療プロトコルを開発した医師に相談し、リバビリン静脈内投与、アマンタジン、テトラヒドロピオプテリン、コエンザイム Q10 の経腸管投与を実施した。

動物との接触の可能性について患児の家族に質問したところ、両親は特定の出来事を確認していなかったが、2人の兄弟が、フィリピンにいた約2年前に患児がイヌに咬まれたことを思い出した。当時患児は PEP を受けなかった。

CDC では、入院3日目に採取した患児の唾液検体から、RT-PCR 法により狂犬病ウイルス RNA を検出した。遺伝子配列はフィリピンのイヌ由来狂犬病ウイルス変異株と類似していた。入院4日目に採取された項部生検検体では、直接蛍光分析により狂犬病ウイルス抗原が検出された。血清の間接免疫蛍光法による狂犬病ウイルス抗体検査は毎日実施し、入院11日目までは陰性であったが、12日目には IgG 抗体価が128倍になった。翌日、血清 IgG 抗体価は256倍まで上昇し、IgM 抗体価は10倍であった。髄液では、入院14日目に初めて狂犬病ウイルス IgG 抗体が検出された(抗体価8倍)。入院20日目、狂犬病ウイルスの排除を確認するため、項部生検を再度行ったところ、狂犬病ウイルス抗原は検出されたが、前回の生検時よりも染色強度は減弱しており、組織化も軽減していた。

入院中、患者は自律神経不安定、SIADH、腎不全、左下肢の表在性静脈炎、大脳動脈攣縮、不明確な発作、リバビリンが原因と考えられる軽度の腓醇素上昇、経静脈ペーシングを要する進行性の心ブロックなど、多数の合併症を発現した。脳血流は、経頭蓋超音波ドップラーにより、毎日モニターされた。入院18日目、てんかん発作のため、さらに抗てんかん薬投与を開始。持続脳波(EEG)上で、群発性の脳活動の後に抑制脳波が現れる、いわゆる burst-suppression pattern を認め、入院21日目にはほとんどの脳活動が消失していた。経頭蓋超音波ドップラー検査の結果は正常範囲内であった。

入院24日目、尿崩症が認められ、EEG で脳活動はほぼ消失していた。同日に行われた頭部 CT 検査により、脳の灰白質-白質境界の消失およびびまん性の脳浮腫が判明した。経頭蓋超音波ドップラー検査により、抵抗指数の上昇を認め、

拡張期の血流は認められず。ミダゾラム注入を中止した。家族と医療チームとの話し合いの後、12月13日に生命維持を中止し、入院27日目に患者は死亡した。死後に採取された脳組織で狂犬病ウイルス抗原が検出された。

[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、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ことと確認され、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調査を受け、22名中8名が唾液への曝露の可能性があるため、PEP 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名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 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。本報に記されたインディアナ州の患児におけるコウモリへの曝露歴やコウモリ由来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、本報に記したカリフォルニア州の患児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感染を示唆している。これはフィリピンで確認されるイヌ由来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ヵ月間であるが、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された場合は全て、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名の医療従事者が PEP を受けた。過去の報告にも、狂犬病患者に接触した者への PEP 投与について記述されているが、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、髄液、神経学的組織）の曝露があった場合のみ、PEP の適応となる。標準感染予防策の遵守により、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 PEP 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を受けた。しかし、試験的治療法の効果は評価されておらず、発症後のヒト狂犬病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、狂犬病をでき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、流涎過多、嚥下困難、恐水病または恐風症、行動の変化、あるいは突然の自律神経不安定が加わった場合は、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は、患者の治療のためにも有益であり、また接触者での適切な予防策が実施可能となる。狂犬病への意識を高め、衛生教育を改善し、診断検査を普及させ、狂犬病の予防、管理、治療を改善するためには、現在の対策に加え、新たな国家的、そして国際的な介入が必要と考えられる。

ヒトの狂犬病症例：カナダ，アルバータ州，2007年

(CDC MMRW 2008;57:197-200)

2007年4月26日に、カナダ、アルバータ州出身の患者が、9週間の集中治療室(ICU)での治療後に、ギンイロコウモリに関連した狂犬病ウイルス変異株によって引き起こされた脳炎のため死亡した。本報は、上記患者の臨床経過を要約したものであるが、本症例は2005年に報告された狂犬病回復例と同様の実験的治療プロトコルである、ミルウォーキープロトコルに従って治療を受けた。本報ではまた、アルバータ州内3カ所の地方保健所によるその後の疫学的調査についても述べる。狂犬病は、先進地域でも発展途上地域でも、依然として人間の死亡原因となっている。本報に記した調査結果は、狂犬病伝播におけるコウモリ曝露の重要性を強調する一方で、狂犬病予防と曝露後発病予防(PEP)を促進するための継続的な公教育の必要性を力説するものである。

[症例08-1] 2006年8月に、73歳の男性がアルバータ州郊外の自宅で眠っている間に、左肩をコウモリに咬まれた。男性はコウモリを殺して捨てたが、医療機関は受診しなかった。男性には狂犬病ワクチン接種歴が全くなかった。2007年2月14日に男性は具合が悪くなり、左肩が痛み始めた。痛みは、放散性で強く、次第に激しくなり、2-3日の間に左腕の筋力低下も見られた。男性は、治療を受けるため、2月15日、17日、19日に地域病院の救急部を受診し、鎮痛剤

訳注(1)：患者は完全に回復した。

訳注(2)：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。

訳注(3)：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。

を投与された。

2月21日(発症7日目)に、患者は全身の脱力感、食欲不振、嚥下困難のため、地域病院に入院した。家族は患者について、怒りっぽく別人になったようだと述べた。入院48時間後に、患者は左腕にミオクローヌス発作を来し、吸気作攣縮を思わせる喘ぎ呼吸をみせた。患者の病状は、低酸素血症、流涎過多、意識レベルの低下を来して悪化した。患者は気管内挿管が必要となり、2月23日(発症9日目)に、嚥下性肺炎と敗血症との暫定診断で三次病院のICUに転院した。その時点で、以前にコウモリによる咬傷を受けた既往歴は得られなかった。

三次病院に入院した時の頭部CT検査では異常が見られなかった。腰椎穿刺が行なわれ、髄液の検査では、白血球は見られず、糖は正常、タンパク質は軽度上昇していた。胸部X線検査では右肺下葉に浸潤が見られ、肺炎の疑いで、広域抗生物質による治療が開始された。患者の状態は引き続き悪化し、不整脈、血行動態の不安定、後弓反張姿勢、流涎過多、全身の痙直が発現した。症状の進行状況から、2月26日(発症12日目)に狂犬病の可能性があると考えられた。咬傷または他の曝露について質問されて、家族は患者が約6ヵ月前にコウモリに咬まれたことを思い出した。

項部の生検検体と唾液検体が、オンタリオ州オタワのカナダ食品検査庁に送付され、ここで

3月1日(発症15日目)に狂犬病との診断が確定された。直接蛍光抗体法(DFA)と逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)によって、ウイルス抗原とウイルスRNAがそれぞれ検出された。次いでウイルスRNAの型分析なされ、ギンイロコウモリ(*Lasionycteris noctivagans*)に関連した狂犬病ウイルス変異株と同定された。

3月1日に狂犬病免疫グロブリンが投与された(1,200単位筋注)。狂犬病との診断、予後不良な点、可能な治療戦略に関して家族と議論した後に、最近公表された狂犬病の実験的治療法であるミルウォーキープロトコルを開始することを決定した。この治療方式には1)治療的昏睡への導入、2)適応的免疫反応によってウイルスが中和され、中枢神経系および末梢から排除されるのを待つこと、3)抗ウイルス治療と新陳代謝支持療法からなる。2004年に、このプロトコルは、ウィスコンシン州ミルウォーキーで、狂犬病ワクチン未接種の14歳の女性患者を救命し、良好な神経学的転帰をもたらした。3月2日(発症16日目)に、担当医はミルウォーキープロトコルに従って、ケタミン(2mg/kg)を静注し、ミダゾラムを注入し(0-20mg/時)、リバビリン(8時間毎560μg)、アマンタジン(200mg、1日1回)を投与した。またプロトコルは、起こりうる欠乏を補い、脳血流自己調節を改善するために、L-アルギニン(24時間毎35g)、tetrahydrobiopterin(8時間毎150mg)、およびビタミンC(500mg1回/日)の経口投与を加えるように変更された。免疫応答と末梢でのウイルス排除は、唾液中のウイルスRNAを定量的RT-PCRで、血清と髄液中の抗体は迅速蛍光フォーカス抑制法で力価測定することでモニターした。

患者の著しく不安定な血行動態は、人工換気と低用量の昇圧剤使用により徐々に改善した。狂犬病IgGおよびIgM抗体が3月6日(発症20日後)の血清検体、および3月11日(発症25日後)の髄液検体で検出された。当初の血清検体でも髄液検体でも狂犬病IgM、IgG抗体は陰

性であり、その後IgM抗体の産生が見られたことは、感染に対する免疫応答と考えられた。患者の鎮静を漸減し始め、4月1日(発症46日目)に完全に中止した。しかし、神経学的な回復は、髄液中に低力価の狂犬病ウイルス中和抗体(0.46-1.16 IU/mL)が検出され、脳への血流も正常であったにもかかわらず、みられなかった。

血清中のウイルス中和抗体力価は徐々に上昇し、4月24日(発症69日目)には0.9IU/mLに達した。経過中、検出可能な狂犬病ウイルスは末梢組織で著しく減少し、皮膚生検検体のDFA検査は陰性となり、唾液検体のRT-PCRで検出されたウイルスRNAも少量であった。この時期に、不整脈、自律神経不安定、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、リバビリンによる溶血、および人工換気に関連した肺炎を発現した。

脳死検査のための検査では、脳血流は保たれていたが、4月23日(発症68日目)に、再度行った磁気共鳴画像では、皮質、白質、基底核、視床における広汎な重度の異常信号が見られた。しかし、無呼吸試験を含む臨床的検査は、脳死と一致していた。家族との議論の後、治療開始約8週間後の4月26日に生命維持処置を中止して、患者は死亡した。剖検時の脳幹と大脳皮質検体のDFA検査では、狂犬病ウイルスの封入体が多量に見られた。これらの結果はRT-PCRによって確認された。顕微鏡検査により、皮質ニューロンが広汎に、ほぼ完全に消失していることが明らかになったが、小脳と脳幹では、ニューロンが保たれていた。

公衆衛生学的調査

患者が入院していた三次病院と共同して、アルバータ州内3カ所の地域保健所は、これまでの同種の調査と足並みを揃えて、患者の神経症状発現1週間前から患者と接触した家族や医療従事者を調査した。曝露後発病予防(PEP)を、曝露(咬傷、引っ掻き傷、または唾液、髄液、涙、脳組織が健全でない皮膚や粘膜表面に接触

した場合と定義)を受けた医療従事者や患者と密接に接触した者に推奨した。合計19名の接触者が PEP を受けた。家族全員(患者の妻と2人の息子)が、狂犬病免疫グロブリンと狂犬病ワクチンによる PEP を受け、粘膜ないし健全でない皮膚が患者の唾液に触れたと申告した16名の医療従事者に PEP を実施した。うち、15名(地域病院の6名と三次病院の9名)は狂犬病免疫グロブリンとワクチンを受けた。以前に狂犬病ワクチン接種を受けていた医療従事者1名は、2回の狂犬病ワクチン追加接種を受けた。現在まで、PEP を受けた人々の中で狂犬病に一致する病変を示した者はいない。(報告者: Johnstone J, ほか)

編集部注: カナダでは、本報に記した1例を含めて、1924年以降24例のヒト狂犬病が確認されている。1970年以降に発生した7例中6例はコウモリに関連した狂犬病ウイルス変異株に起因している。米国ではヒト狂犬病の感染源としてコウモリが次第に一般的になっており、1990年以降の米国内発生狂犬病40例中37例(92.5%)ではコウモリが感染源であった。カナダ西部で1985-1989年に実施された発生動向調査によれば、検査したコウモリの4.8%は狂犬病陽性であり、陽性率は1965年以降一定している。北米におけるギンイロコウモリに関連したウイルス変異株は、近年米国内で感染したヒト狂犬病症例の多くに関与していたが、カナダ、ケベック州で発生したヒト狂犬病症例でも感染源になっていた。

曝露を受けた後でも、ヒト狂犬病は受傷部位の処置と PEP により予防可能である。狂犬病ワクチン接種歴がない患者には、狂犬病免疫グロブリンと5回の狂犬病ワクチン接種が必要である。しかし、本報で記したように、コウモリ曝露後にも、人々は治療や PEP の重要性に必ずしも気づかない。さらに、臨床医は、コウモリから感染を受けたヒト狂犬病症例の多くが、コウモリ咬傷を受けたことを思い出せないとい

う事実を認識する必要がある。したがって、コウモリ咬傷の可能性を合理的に否定できない状況では PEP を考慮すべきである。PEP は狂犬病の神経症状が発現する前であれば、曝露後いつでも開始してよい。しかし、PEP の有効性は時間と共に減弱する。したがって、PEP は早期に開始することがきわめて重要である。狂犬病の潜伏期は、感染後数日から数年の幅があるが、通常20-60日である。ワクチン未接種の狂犬病患者の生存例は1例のみ(ミルウォーキー州の少女例)である。ミルウォーキープロトコルを試みた数例では治療は不成功であった。ミルウォーキー州の患者と対照すると、本報中の症例は1)年齢が高く、2)唾液中のウイルス量が多い脳炎を発現し、診断確定時に抗体産生応答が見られず、3)狂犬病免疫グロブリン投与を受けていた。狂犬病発症後に投与した狂犬病免疫グロブリンの有効性は未だ証明されておらず、これが免疫応答動力学を変化させる懸念からミルウォーキープロトコルには採用されていない。

公衆衛生学的調査により、16名の医療従事者が PEP を受けた。感染の危険が考えられる体液(たとえば、唾液)や神経組織に、健全でない皮膚や粘膜が曝露された場合に PEP が適応になる。標準感染予防策によって、医療従事者が狂犬病ウイルスに曝露される危険を最小限にできる。現在まで、医療看護活動を通して曝露を受けた人々に狂犬病が伝播された例はない。

本報は、一般の人々がコウモリと接触した後に、狂犬病の危険性にさらに注意する必要性を強調するものである。コウモリ曝露による狂犬病の危険性に対する過小評価から致死的な転機に至ることがある。コウモリに咬まれた人々は、ただちに1)石鹸と水で傷を徹底的に洗う、2)安全に捕獲できるなら動物を捕らえ(無理であれば、地域の動物管理センターに援助を求める)、コウモリを検査に提出する、3)咬傷事故を地域ないし国の公衆衛生担当者に報告し、4)医師を受診して、治療と PEP の必要性に関する評価を受ける必要がある。適時にコウモリ

(その他狂犬病の可能性のある動物)を公衆衛生担当者に提出することによって、狂犬病ウイルスの検査を可能とし、適応例には迅速に PEP を開始できるとともに、加害動物が狂犬病でない場合の不要な PEP を最小限にすることができる。

ヒト狂犬病に対する実験的治療を行うためには早期診断が必要となる。したがって、原因

不明の急性かつ急速進行性ウイルス性脳炎の鑑別診断には狂犬病を含めるべきである。

狂犬病は致死性であるが、臨床症状が発現した後には有効な治療法が確立されていないこの疾患も容易に予防できる。ヒト狂犬病予防に対する主な戦略は、動物へのワクチン接種に加えて、狂犬病曝露と時期を失しない適切な PEP に関する公衆への継続的な教育である。

ヒトの狂犬病症例：米国ミネソタ州，2007 年

(CDC MMWR 2008;57:460-462)

2007年10月20日に、ミネソタ州に居住する男性が、初期症状として下肢の知覚障害が出現してから約1ヵ月後に、狂犬病で死亡した。初発症状は弛緩性筋力低下と失調症に進んでいた。本症例は、2007年に米国で報告された唯一のヒト狂犬病症例である。脊髄画像検査により得られた異常所見と、特定の感染性病原体を実験室内検査で確認できなかったため、当初、特発性横断性脊髄炎との暫定診断が考えられた。後に暫定診断は、患者の神経学的状態が急速に悪化したことと、発症の前月にコウモリに曝露されたことが明らかになったため、狂犬病を含めたものに変更された。本報は、ミネソタ州公衆衛生部と CDC が実施した医学的、疫学的調査の結果とそれに続く公衆衛生学的対応の要約である。調査結果は、急速進行性脳炎の鑑別診断に早期から狂犬病を含める必要性、動物咬傷に伴う危険性への注意の改善、そして曝露後の適切な狂犬病発病予防を強調するものである。

〔症例08-2〕2007年9月19日に、46歳の男性が右手の知覚異常を主訴に外来を受診した。その後の3日間で、知覚異常は上方に広がり、右上肢に弛緩性筋力低下を来した。9月24日に地域病院の外来で行った筋電図検査(EMG)では、軸索神経障害の所見が得られた。3日のうちに、男性は左上肢の知覚異常と弛緩性筋力低下、そ

して不安定歩行を発現した。9月28日に実施した脳の磁気共鳴画像法(MRI)検査には異常がなかったが、頸椎のMRI検査では脊髄のC3～C6に及ぶ浮腫に関連したT2の異常信号が見られ、炎症性病変が示唆された。

9月29日に、38.4℃の発熱があり、患者は入院した。複視や振戦があり、呼吸不全が急速に進行して、翌朝には気管内挿管と人工換気が必要になった。喉頭痙攣も嚥下困難も見られなかった。腰椎穿刺による髄液検査では、細胞数が $12/\text{mm}^3$ (標準： $0-5/\text{mm}^3$)と軽度の増加(85%はリンパ球)、タンパク質は 107mg/dL (標準： $15-45\text{mg/dL}$)と軽度の上昇があり、糖は正常で、細菌培養と抗酸菌のスクリーニング検査は陰性であった。髄液のウエストナイルウイルスと単純ヘルペスウイルスはポリメラーゼ連鎖反応(PCR)検査では陰性で、追加検査したクリプトコッカス抗原、梅毒抗体、ライム病抗体も陰性であった。患者血清中の抗核抗体、ウエストナイルウイルス抗体、ボレリア属抗体、梅毒トレポネーマ抗体、肺炎マイコプラズマ抗体、ヒトT細胞向性ウイルスI型とII型、ヒト免疫不全ウイルス、A型、B型、C型肝炎ウイルスに対する抗体は認められなかった。男性の臨床像および検査結果から特発性横断性脊髄炎を示唆されたため、メチルプレドニソロン静脈内投与による治療が行われた。

患者の症状は改善せず、発熱は39.3℃に達した。脳のMRI検査を繰り返し実施したが異常は見られなかった。しかし、脊髄のMRI検査では、以前に認められた区域性の異常信号域が次第に拡大していた。10月5日に男性は昏睡状態となったものの、自発呼吸数が少ない点を除いて、脳神経機能異常の所見はなかった。再検査した腰椎穿刺では、白血球数は1/mm³と正常で、タンパク質は75 mg/dLと上昇しており、電気泳動検査で8本の特有な少数クローン性バンド(標準：なし)が検出され、プラズマ細胞による免疫グロブリン産生と中枢神経系の疾患が示唆された。分光光度計検査による髄液免疫グロブリンG合成速度は12.04(標準：<12)で正常上限であり、進行中の炎症病変と一致していた。髄液の細菌培養は陰性のままであり、追加した髄液検査で、サイトメガロウイルス、エプスタイン-バーウイルス、エンテロウイルス、単純性ヘルペスウイルスはPCR検査で陰性であった。また、髄液検査で、Devic病に関連した視束脊髄炎抗体も陰性であった。10月7日に繰り返した神経画像検査にて、10月5日に観測された脳幹と脊髄の異常信号域が頭側と尾側に進行していることが明らかになった。神経学的状態が次第に悪化するため、患者は三次病院に転院した。

三次病院に到着した時には、患者は脳神経機能が見られないグラスゴウコーマスケール3の昏睡状態であった。神経学的検査では、弛緩性四肢麻痺と反射減弱が認められた。EMG検査から、重度の急性多発神経根ニューロパチーが明らかになった。聴覚誘発電位試験では反応がみられなかった。特発性横断性脊髄炎との暫定診断で、患者はメチルプレドニソロンと血漿交換による治療を受けた。10月15日の髄液検査では、糖は正常で、細胞数は22/mm³と軽度増加(94%がリンパ球)、赤血球数が2,519/mm³(標準：0/mm³)、タンパク質は235mg/dLと上昇を認め、さらに、免疫グロブリンG合成速度が43mg/24時間(標準：9.9-3.3mg/24時間)と亢進していた。

脳のMRI検査では、脳幹神経節と側頭葉内側に新しい左右対称のT2信号異常と軟膜に軽度のガドリニウム造影効果がみられた。上行性麻痺と昏眠は、非典型的な特発性横断性脊髄炎のように思われた。そして、患者の臨床経過と脳画像上の異常は、狂犬病脳炎で見られるものに似ていることが注目された。

狂犬病が疑われたため、患者の家族は10月16日に患者の曝露歴の有無に関する質問を受けた。家族によると、患者は2007年8月19日にミネソタ州北中部央にある小屋の半開きの玄関で素手でコウモリを扱った。男性は、コウモリを逃がす前に、針で刺されたような痛みを感じたと話したことがあった。出血も傷跡も見えなかったため、自分は咬まれなかったと判断して、医療機関を受診しなかった。患者も家族も、この曝露に狂犬病の危険があるとは認識していなかった。

10月17日に、患者の血清、髄液、唾液、項部皮膚生検検体をCDCに送付した。狂犬病ウイルス抗体が、血漿交換以前に採取して保存した髄液と血清検体で検出され、疑診断が確定した。しかし、皮膚生検検体の蛍光顕微鏡検査では、狂犬病ウイルス抗原は検出されず、唾液と皮膚生検検体ではRT-PCR検査で狂犬病ウイルスアンプリコンは検出されなかった。したがって、狂犬病ウイルス変異体の抗原的解析と遺伝子配列分析は不可能であった。予後が不良であったため、度重なる家族会議の後に治療が中止され、入院22日目の10月20日に患者は死亡した。

公衆衛生学的調査

狂犬病と確定した後、ミネソタ州衛生部は患者と濃厚に接触した者や医療従事者の中で狂犬病暴露後発病予防(PEP)の必要性を評価して、狂犬病に曝露されたと思われる場所を捜した。家族やそれ以外の濃厚接触者、医療従事者には、患者の唾液に曝露された可能性をアンケートを用いて調査した。家族内接触者14名中3名と患者の看護治療に関与した524名の医療従事者

中51名が、主に勤務先の病院救急部でPEPを受けた。ミネソタ州衛生部への、PEPの不完全な実施あるいは狂犬病ワクチンによる有害事象を示唆する報告はなかった。10月26日に行った小屋の現地調査では、コウモリが棲息する証拠は発見できなかったが、申告されたコウモリ曝露が8月19日で、初発症状が9月19日にみられ、潜伏期が約1ヵ月となることから、調査団は、コウモリ咬傷が狂犬病ウイルス感染源として最も可能性が高いと結論づけた。

(報告者：Yee AH ほか)

編集部注：本報告は、2007年に米国で報告された唯一のヒト狂犬病症例であり、2000年以降ミネソタ州における最初の症例について述べている。調査団は、本症例の感染源としてコウモリが考えられると結論づけた。ミネソタ州では、コウモリとスカンクだけが狂犬病保有動物として知られており、同州では2006年に、コウモリ17羽とスカンク20頭を含む42頭の狂犬病動物が報告された。2000-2007年の間に、米国では合計25例のヒト狂犬病が報告されている。18例(28%)は狂犬病のコウモリの曝露が疑われたり、コウモリ関連狂犬病ウイルス変異体の感染に関連していた。これらのヒト狂犬病症例の大部分は晩夏から初秋に発生しており、米国において狂犬病コウモリ発見数が増える季節に一致している。コウモリの曝露に起因するヒト狂犬病症例が繰り返し確認され、2000-2006年の間に米国では1,212-1,692羽の狂犬病コウモリが確定されているにもかかわらず、コウモリ曝露の重要性はしばしば無視されている。

本症例に関する上記の動物接触歴、潜伏期、臨床像、検査所見は、米国で報告されたヒト狂犬病症例に定型的なものである。しかし、狂犬病との診断は、暫定診断の特発性横断性脊髄炎としては臨床経過が非典型的となり、脳画像検査上の異常が狂犬病で見られる所見と類似し

てきたとき、初めて考慮された。本症例で唯一例外的なことは、狂犬病ウイルス抗体が血清と髄液で検出されたが、患者検体からウイルス抗原も核酸も検出できなかったことである。この種の実験室内検査法が1990年代前半から米国で広く利用可能になって以降、ウイルス抗原や核酸を検出できなかったヒト狂犬病症例は、他に2004年にコウモリ咬傷後の狂犬病から回復したウィスコンシン州の患者がいるのみである。しかし、ウィスコンシン州の患者は薬物誘導性昏眠と抗ウイルス薬による治療が成功した思春期の少女であり、本報の症例とミネソタ州の症例の間にある類似点の意義は不明である。

本報は、コウモリや他の野生動物との直接接触の危険性に関して、公衆の認識をこれまで以上に高める必要性を強調するものである。曝露後であっても、適切な創部の処置と狂犬病生物製剤の迅速な投与から成るPEPによって、ヒト狂犬病は予防可能である。PEPは、コウモリによる皮膚を貫通する咬傷を受けたり、コウモリによる粘膜曝露を受けた人々すべてに、加害コウモリが狂犬病でないことが判明しない限り、推奨される。しかし、コウモリを含めて動物から受けた咬傷の検出が難しい場合がある。そのため、適応があるときには適切なPEPを確実にを行い、不必要な場合は決して行わないようにするために、一般開業医や公衆への健康情報伝達を適切に行うことは、依然として困難な状況にある。

急速に進行する急性脳炎の患者の鑑別診断には、特に臨床経過や神経系の画像検査結果が狂犬病に矛盾しない時は、動物咬傷歴がなくとも、狂犬病を考慮すべきである。患者が無反応であるときは、親族や濃厚接触者と面談することで潜在的被曝を明らかにできる可能性がある。狂犬病の迅速な診断により、迅速な症例調査、適切な感染予防策の実施、さらに実験的治療の考慮を可能にすることができる。

輸入ヒト狂犬病症例：米国カリフォルニア州，2008年

(CDC MMWR 2009;58:713-716)

発展途上国での狂犬病発生と比べて，米国ではヒト狂犬病はまれであるが，動物狂犬病は多数発生している。発展途上国ではイヌが最も一般的な狂犬病の保有宿主であり，媒介動物種であるが，米国では，ほとんどのヒト狂犬病症例が狂犬病のコウモリに関連している。2008年3月に，最近不法に入国したメキシコ人における輸入ヒト狂犬病症例が，カリフォルニア州公衆衛生職員によって実験室内検査で確認された。患者から分離された狂犬病ウイルスはメキシコオヒキコウモリ科(*Tadarida brasiliensis*)で見られるウイルスに最も近い，これまで同定されていない狂犬病ウイルス変異株であった。この狂犬病ウイルス変異株の分子的，系統発生の解析結果はすでに発表した。本報は疫学的調査とそれに続く公衆衛生学的対応の要約である。合計20名が，ほとんどが家庭内接触，患者からの狂犬病ウイルスへの潜在的曝露のため，曝露後発病予防(PEP)を受けた。調査結果は，輸入ヒト狂犬病症例の診断および疫学的調査の難しさと，種々の国際的な管轄権を超えた公衆衛生学的対応の重要性を強調するものである。

[症例09-1] 2008年3月17日に，最近メキシコのオアハカから米国に入国した16歳の男性が，咽頭痛と最近飲食しないとの主訴で，カリフォルニア州サンタバーバラ郡の救急部を家族に連れられて受診した。救急部の医師は翻訳者の助力を得て既往歴を聴取した。診察時の目立った所見は，38.1℃の発熱と140/分の頻脈であった。男性は覚醒して，見当識もあったが，動揺して泣き叫んでいた。身体所見では腹部に軽度の圧痛が見られた。臨床検査として，血算，電

解質，肝機能検査，尿検査を行ったが，結果は血液尿素窒素値が20mg/dL(標準：7-18mg/dL)であった以外は，正常であった。患者は補液を受け，咽頭炎と腹痛の診断で帰宅した。

数時間後に，患者に嘔気，嘔吐，発熱，咽頭痛があったため，家族に連れられて同じ救急部を再診した。微熱(37.3℃)と頻脈(164/分)があり，動揺して非協力的であることが注目された。患者は水分の摂取を拒否し，頻繁に唾を吐く様子が観察された。患者の動揺した様子と水分摂取の拒否のため，救急部医師は，精神科医による診察が必要かもしれないと述べた。脱水状態のため，患者は再び補液を受けた。患者はウイルス性咽頭炎，鬱病，食欲不振と診断されて，叔母の家に帰った。

翌3月18日に，患者は叔母の家で，嘔吐し，震えを来とし，次いで虚脱状態に陥った。医療関係者が到着したとき，患者は，無呼吸で，無反応であった。蘇生を行ったが不成功だった。

患者の死亡後，1) 患者が恐水症状と攻撃行動を示し，2) 救急部受診の前日にメキシコの狂犬病常在地域から米国に來ていることから，救急部医師は病因としての狂犬病の可能性を考えた。

[公衆衛生学的調査] サンタバーバラ郡の衛生部とメキシコの厚生省職員は，狂犬病曝露の可能性に関して患者の親族と友人への面接調査を行った。この面接調査で2件の動物咬傷の可能性が判明した。2件ともメキシコのオアハカで発生していた。2007年12月に，羊の番をしている時に，患者はイヌに咬まれた。同じ12月に，患者はキツネにも咬まれた。他の数人がキツネに咬まれて PEP を受けたが，患者は受けていな

かった。

患者の死後に得られた脳組織をサンタバーバラ衛生試験所に送った。3月21日に、狂犬病ウイルス抗原が脳組織で直接蛍光抗体検査により検出された。脳組織は、ウイルス同定のためにカリフォルニア州ウイルス・リケッチア病研究所 (VRDL) と CDC に送付された。3月27日の抗原性型分析と遺伝子配列分析により、VRDL と CDC は、イヌ由来狂犬病ウイルス変異株ではなく、メキシコオヒキコウモリ科で見られるウイルスに近縁の狂犬病ウイルス変異株と同定した。

3月21日に、カリフォルニア州衛生部の要望で、CDC のサンディエゴ検疫支所は、メキシコ連邦および地方保健関係者に、本症例について通知して注意を喚起し、メキシコで患者が受けた曝露に関する情報をさらに求めるために助力した。さらに、サンタバーバラ郡衛生部は、地域病院の感染制御担当者とベンチュラ郡衛生部と協力して調査を始めた。調査は、患者が米国への不法入国者であること、長距離の旅行、言語と文化の壁のため複雑になった。

本調査により、患者は3月10日にメキシコのオアハカを出発して、3月16日かその直前に米国に不法入国する前に、他の者と共にメキシコ国内を徒歩と車で旅行したことが明らかになった。患者の道連れの一人は義理の兄弟であり、義理の兄弟はオアハカから米国まで患者と一緒に旅行した。患者は3月16日に米国に到着してから翌日に発病するまで、カリフォルニア州サンタバーバラ郡の家族の家に滞在していた。

メキシコの公衆衛生担当者は、患者の故郷の町で接触者と親類への面接調査を行った。患者がカリフォルニア州に向けて出発する前に狂犬病に感染しているとは考えていなかったのも、誰も PEP を受けていなかった。義理の兄弟と他の同行者の居場所を徹底的に探したが、発見できなかった。米国到着後、患者は一つの家族の家に滞在したので、米国内で曝露された者は家族、救急部職員、衛生部職員に限られた。

予防接種諮問委員会の勧告に従って、潜在的

曝露の評価を行った。曝露の可能性があると思われる29名のうち、20名が曝露されたものと判断されて PEP を受けた。それら20名のうち16名は患者の家族であった。16名は、患者の滞在期間中に住居内で、患者の頻繁な唾棄と唾液分泌過剰の結果、粘膜や健全でない皮膚が唾液で曝露されたために、PEP を受けた。4名の医療関係者が PEP を受け、救急部医師2名が患者の唾液への曝露を受けたと申告した。検体処理に加わった、狂犬病ワクチン接種済みの微生物学者と獣医技術者は狂犬病ワクチンの追加接種を受けた。判明した米国内での患者との接触者すべてにおいて、狂犬病感染の所見はない。

(報告者：Fukagaw C ほか)

編集部注： 本報に述べた症例は、米国への輸入ヒト狂犬病症例で、イヌ由来狂犬病ウイルス変異株に関連していない第1例である。ここに報告した患者は、メキシコオヒキコウモリ科で見られる狂犬病ウイルス変異株に最も近縁の変異株に感染していた。2000-2008年の間に、米国で合計27例のヒト狂犬病症例が報告された。うち6例は、本報で述べた症例を含む輸入症例である。本報に記載した症例を除いて、すべてが、1)イヌ狂犬病の常在地でのイヌ曝露歴、あるいは 2)患者の出身地に常在しているイヌ由来狂犬病ウイルス変異株に関連していた。本報の患者が、どのようにして狂犬病ウイルスに感染したかは依然として不明である。狂犬病伝播は、コウモリ咬傷を通して直接に、あるいはコウモリ由来狂犬病ウイルス変異株に感染した狂犬病の肉食動物(すなわち、本調査で特定したイヌかキツネ)による咬傷を介して2次的感染して起きたものと思われる。旅行者は、目的地における狂犬病発生状況を知り、放浪動物や野生生物を避けることによって、曝露の予防法を知っておくべきである。狂犬病ウイルスへの潜在的曝露がある患者は、すぐに医学的評価を求めるべきである。

患者の米国への入国の仕方が、出身地におい

て公衆衛生担当者がより迅速に予防措置を行う努力の妨げとなった可能性が高い。患者が不法入国状態であったために、患者とその家族は、医療関係者ないし医療職員に情報を完全に明らかにせず、これが狂犬病を考慮する遅れにつながった可能性がある。脱水症にも関わらず、水を避け、失見当識、流涎がみられる患者では、明白な動物曝露歴の有無によらず、即座に鑑別診断に狂犬病を考えるべきである。医療関係者は、急性の進行性脳炎の患者では狂犬病を考えるべきである。旅行歴や移住状況から、イヌ狂犬病常在地での滞在が示唆される場合には、狂犬病を鑑別診断に含めるべきである。

本調査報告は、国境を越えた感染症症例の完全な調査のためになされた、米国とメキシコの公衆衛生当局との協力の重要性を強調するものである。このメキシコ国民の狂犬病死亡例に関する情報の共有によって、メキシコと米国の職員が適時に連携して、発生動向調査、予防策の評価、事件による死亡数の正確な記録を可能にした。

本症例はまた、感染制御の面での国際協力を改善する必要性を示している。CDC、メキシコ

厚生省、および両国から疫学担当者が、米国とメキシコ間における疫学的事例に関する相互協力の指針草稿を作成した。この指針には、2国間にまたがる症例や疾病流行の際に、公衆衛生上の目的で系統的な情報交換を確実にするための問題が述べられている。本指針は、このような2国間の公衆衛生上の問題が、米国とメキシコ間、特に国境地帯で、比較的頻繁に発生していたため起草された。2005年の国際保健規約は、国境地帯や後方地域における、共通の疾病制御や公衆衛生上の問題に向けた、このような2国間条約を推奨している。なぜなら、問題の多くは本輸入狂犬病症例のように、世界保健機構による国際的懸念の公衆衛生緊急事態(PHEIC)の定義に当てはまらないためである。⁽¹⁾ 米国とメキシコ両国が提案した指針に関する実施計画の試験的实施が進行中である。

訳注(1): PHEICは以下の4つの基準のうち2つを満たさなければならない。1) 事件の公衆衛生上の衝撃の重大性、2) 事件の性質がまれで予期不可能、3) 事件が国際的に広がる可能性、4) 事件により、旅行や貿易の制限が起こる危険性。

付 記

本症例集には、1981年から2009年に報告されたヒト狂犬病症例を集めたが、論文発表年と症例の発症年は同じでないため、発症年は1981年から2008年までとなり、年代別の症例数は表1のようになった。2005年以降の発症例数が少ない理由は、症例報告の検索、収集が不完全なためであり、症例の発生が少ないためではない。

動物咬傷歴ないし動物との接触歴を見ると(表2)、イヌが最も多く、コウモリがこれに次いでいる。しかし、咬傷歴ないし接触歴が不明という症例の中にウイルス核酸の分析によりコウモリ由来の狂犬病ウイルス変異株が証明された例が19例あり、5例のイヌ由来変異株をはるかに上回っている。米国では、近年コウモリとの接触により狂犬病を発症した症例が国内発生例のほとんどを占めている。その理由として、キツネやスカンクなどに咬まれた場合は、被害者が咬傷を見逃す可能性はないが、コウモリ咬傷の場合は傷が軽いため、見落とすことが多いこと、またコウモリによる受傷が重大な結果を招く恐れがあることを知らない人々が多いことが考えられている。表2の中で、「加害動物ナシ」とある症例は、臓器移植を介して狂犬病に罹患した8例と死亡したウシの皮を剥ぐ過程で感染したと考えられた1例である。

収集できた症例の潜伏期をみると、動物咬傷歴や接触歴が不明のため、潜伏期も不明の例が最も多く、次に1-3ヵ月の潜伏期の症例が21例で潜伏期判明例の約1/3を占めた。一方、潜伏期が1ヵ月未満の例は17例で、約28%を占めた。報告された狂犬病曝露後発病予防の失敗例には、顔面などに咬傷を受けて潜伏期が短かった例が多いためと考えられる。最も短かった潜伏期は9日間で、角膜移植を受けた患者の例であった。

狂犬病との診断が、患者の生前になされた例と患者の死後になされた例は、それぞれ46例と47例でほぼ同数であった(表4)。生前診断が可能であった症例では、生検組織の蛍光抗体法検査で狂犬病ウイルス抗原を証明できた例と並んで、生検組織などからPCR法で狂犬病ウイルス遺伝子を証明できた例が1990年代から見られるようになった。一方、死後に診断された症例では、脳などの神経組織で狂犬病ウイルス抗原を証明した例や脳組織にネグリ小体を認めた例が多く、半数を超えていた。

救命例の報告は2例あった。1例はインドでイヌに顔面と両手を咬まれた6歳の少女で(症例02-4)、曝露後発病予防のため組織培養型狂犬病ワクチン接種を3回受けたあと発病した。少女は昏睡に陥ったが、支持療法のみで意識が回復した。後遺症を残しながらも退院したが、後に死亡した。この症例では、特殊な治療は実施されていない。顔面や手という危険部位に咬傷を受けたため、曝露後発病予防の効果が十分発現する前に発病したものの、十分な抗体が産生されたため、支持療法のみで救命されたものと推定される。一方、2004年に米国でコウモリに咬まれたあと発症した15歳の少女の例では(症例04-3)、狂犬病ワクチンや狂犬病免疫グロブリンは一切投与されず、治療的昏睡と抗ウイルス剤の投与、さらに強力な支持療法を受けて救命され、現在では完全に社会復帰できている。この症例で実施された治療法は世界的な注目を浴び、その後、他の地域でも

同様の治療法が試行されたが、救命された例は報告されていない。したがって、この方法は試験的治療であり、狂犬病の治療法として認められたものではない。現在でも、狂犬病危険動物に咬まれたなら、ただちに狂犬病ワクチンと狂犬病免疫グロブリンによる狂犬病曝露後発病予防を受けることが狂犬病死を免れうる唯一の方法であることに変わりはない。

表 1

発 症 年	例 数
1981－84	11
1985－89	11
1990－94	18
1995－99	22
2000－04	26
2005－08	6
不 明	35
合 計	97

表 3

潜 伏 期	例 数
1 ヲ月未満	17
1 ヲ月	13
2-3 ヲ月	18
4-6 ヲ月	8
7-12 ヲ月	2
1 年 以上	3
不 明	36
合 計	97

範囲：9日－6年

表 2

加 害 動 物	例 数
イヌ	27
コウモリ	20
ナシ	9
イヌとキツネ	1
キツネ	1
オオカミ	1
マングース	1
推定イヌ	1
推定コウモリ	1
不 明	35
合 計	97

不明 35 例中

ウイルス変異株	例 数
コウモリ由来株	19
イヌ由来株	5
キツネ由来株	3
アライグマ由来	1
スカンク由来株	1
合 計	29

表 4

診 断 時 期	例 数
生 前	46
死 後	47
記 載 な し	4
合 計	97

生 前 診 断	例 数
臨 床 診 断	5
抗 体 上 昇	7
皮 生 検 FA	11
脳 生 検 FA	3
角 膜 印 圧 FA	2
PCR	13
ウ イ ル ス 分 離	3
記 載 な し	2
合 計	46

死 後 診 断	例 数
抗 体 上 昇	2
脳 FA	23
神 経 FA	3
脳 ネ グ リ	4
PCR	11
ウ イ ル ス 分 離	3
マ ウ ス 接 種	1
合 計	47

