

であることが指摘された。オーストラリアの全てのコウモリがウイルスを伝播する可能性があると考えるべきで、一般市民はコウモリを素手で触ることを避けなくてはならない。コウモ

リに咬傷または擦過傷を負わされた場合は、曝露部位あるいは重症度にかかわらず、直後に創部を石鹼と水で徹底的に洗浄した上で、直ちに医師を受診しなくてはならない。

ヒト狂犬病症例：カナダ，ケベック州モンリオール，2000年10月

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

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

[症例00-2] 2000年9月22日夜，患者は発熱を感じて目覚め，左上腕の痛みを訴えた。その後も痛みは数日間続き，不眠となった。9月26日夜，左腕および左手に震えが生じたため，救急治療室に搬送され，9月27日に入院した。この時点では無熱であり，冷静で見当識もはっきりしていた。同日夜，中程度の嚥下困難，および上胸部と背部に痒みと一過性の斑状発疹を生じた。9月28日，振戦とミオクローヌス様の激しい動きが両腕に発現。興奮状態に陥り，恐水症，恐風症，構音障害，幻覚を生じた。9月29日，唾液分泌過剰が発現，また震えとミオクローヌス様の動きが下肢まで拡大した。激しい不安と酸素欠乏を訴えた。鎮静され気管内挿管が行われた。狂犬病の診断が考慮され，小児病院に移送された。

検査結果：末梢白血球数は $6.7 \times 10^9/L$ (正常範囲は $4.5-11.0 \times 10^9/L$)，髄液の白血球数は $5 \times 10^6/L$ (正常範囲は $0-5 \times 10^6/L$)，リンパ球75%，好中球19%であり，髄液における蛋白質は $0.56g/L$ (正常範囲は $0.15-0.55 g/L$)，髄液におけるグルコースは $4.5 mmol/L$ (正常範囲は $3.9-5.0 mmol/L$)であった。脳波ではてんかん様の活動は見られなかった。頭部 CT 検査，頭部 MRI 検査は正常であった。

項部皮膚生検，髄液，唾液，涙液がオンタリオ州ネピアンの動物疾病研究所(Animal Diseases Research Institute)に送られた。9月29日，生検検体の直接蛍光抗体検査により，狂犬病ウイルス抗原陽性の結果が得られたほか，唾液から狂犬病ウイルスが分離された。現在，抗原変異株の分類が行われている。髄液以外の検体はすべて，RT-PCR 法で狂犬病陽性であった。核酸の分子解析により，本患者の狂犬病ウイルスは，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に関連した狂犬病ウイルス変異株と分類された。

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

両親の話では，少年はケベック州から出たことがなかった。8月上旬の数週間，患者は動物園を訪れたりデイキャンプに参加したりしてコウモリを観察したが，これらのコウモリは何年も檻から出たことがなかった。これ以外に少年がコウモリまたは他の動物に曝露されたことはなかった。発症3週間前となる8月最終週，一家はケベック西部ローレンシャン高原の動物自然公園内のコテージに滞在した。滞在1泊目となる8月28日，少年が兄弟と就寝中，両親が台所にコウモリを発見し，コテージから追い出した。同夜，少年の兄弟がトイレに行ったところ，飛ばずにもがいているように見えるコウモリを発見し，父親を呼んだ。父親はこのコウ

モリを素手で排除した。また家族は、コテージの屋根または屋根裏部屋で物音がしたのを覚えており、コウモリの巣があると思ったという。約3日後、患者は左上腕部に生じた紅斑性の病変を母親に示した。この病変は本人の気づかないうちに受けたコウモリの咬傷または擦過傷だった可能性がある。

患者の両親と兄弟に対し、狂犬病曝露後発病

予防(PEP)が行われた。また、最初に受診した病院に勤務する医療従事者27名、転送先の病院に勤務する医療従事者17名も、患者の唾液に皮膚や粘膜が曝露された可能性があることからPEPが行われたほか、粘膜または皮膚の傷を通じて少年の唾液に曝露された可能性を否定できない12名の親しい遊び友達にもPEPが行われた。

ヒト狂犬病症例：米国カリフォルニア州，ジョージア州，ミネソタ州， ニューヨーク州，ウィスコンシン州，2000年

(CDC MMWR 2000;49:1111-1115)

2000年9月20日，10月9日，10日，25日，11月1日に，カリフォルニア州，ニューヨーク州，ジョージア州，ミネソタ州，ウィスコンシン州在住の患者が狂犬病のため死亡した。本報告は，症例の調査結果の概要である。

カリフォルニア州

[症例00-3] 9月15日，49歳男性が，2日間続く右腕疼痛および知覚異常のため神経科医を受診し，非定型神経障害と診断された。症状は増悪し，手の痙攣および顔面・体幹部の右側の発汗を伴った。2回，救急治療室から一般病棟に移されたが，症状が悪化した。患者は嚥下困難，流涎，興奮，全身筋攣縮を発現し，9月16日に地域病院に入院した。バイタルサインおよび血液検査は正常であったが，数時間以内に錯乱状態に陥った。診察した神経内科医は狂犬病を疑い，狂犬病免疫グロブリン，狂犬病ワクチン，アシクロビルを投与。9月17日には人工呼吸を開始，狂犬病検査は陽性であった。腎不全となり，9月20日に死亡した。患者はコウモリとの接触を報告しなかったが，患者の妻は，6月から7月にコウモリが自宅に飛び込んできて，患者がコウモリを駆除したと述べた。

ニューヨーク州

[症例00-4] 9月22日に米国に出国したガーナ在住の54歳男性が同26日，右腰部の不快感を報告した。その後数日間，疼痛は増大し腹部不快感を伴った。落ち着きのなさおよび不安も現れた。9月30日，腸閉塞の疑いのため地域の病院に入院。診察中にも怯えているようにみえた。右側腹部圧痛，発汗，特発性射精，右腰部軟部組織腫脹がみられ，37.4℃の発熱あった。数時間後，嚥下困難，めまい感，息切れ，妄想症などの症状も発現した。錯乱状態となり，興奮，口泡もみられた。10月1日，心停止したため蘇生を行い，人工呼吸を開始した。10月3日，狂犬病検査は陽性。呼吸数，心拍数，血圧が次第に低下し，10月9日に患者は死亡した。ガーナでの雇用者から得られた患者の既往により，患者がガーナで5月に，ワクチン接種を受けていない子イヌに手第1指および脚を咬まれていたことが判明した。

ジョージア州

[症例00-5] 10月3日，26歳男性が難治性の嘔吐および吐血を発現した。地域病院で鎮吐薬坐剤が投与された。同日夜，見当識障害が出現し，攻撃的となり，呼吸困難を呈した。10月5日，患者は低血圧，低酸素症となり，人工呼吸を行うため専門病院に転院した。体温は104F(40℃)，

瞳孔不同，口腔内分泌過多，散在性両側性肺ラ音が見られ，白血球数(WBC) $46.6 \times 10^9/L$ (正常値: $5-10 \times 10^9/L$) であった。胸部X線検査で，両側性にびまん性の肺胞陰影が認められた。アシクロビルおよび広域抗生物質の投与を開始した。10月9日，不整脈，低血圧を発現し，攻撃的となり，鎮静薬および筋弛緩薬の投与を要した。患者は呼吸不全および腎不全を来し，10月10日に死亡した。7月以来，患者は古家の二階を借りて住んでいた。患者が同僚に話したところでは，コウモリが屋根裏から部屋に入ってきて，就寝中の患者の上に留まったとのことである。この家を調査したところ，屋根裏に200羽程のメキシコオヒキコウモリのコロニーがあり，寝室，浴室，クローゼット，台所には屋根裏に通じる隙間があった。

ミネソタ州

[症例00-6] 10月14日，47歳男性が6日間にわたる右腕疼痛の増悪および感覚異常のため診療所を受診した。2日後，右手指の運動鈍化を発現した。神経伝導速度検査の結果は手根管症候群と一致した。患者はノースダコタ州を旅行中の10月19日， 39.4°C の発熱，弛緩麻痺，右上肢の感覚消失，胸部中央の感覚消失，左上肢の知覚減退および反射低下，瞳孔左右不同症のため，同州内の病院に入院した。臨床検査値は，白血球数 ($13.8 \times 10^9/L$) を除き正常。広域抗生物質を投与開始した。10月20日，急性呼吸機能不全に陥り，挿管が必要となった。MRI は脊髄炎を示し，抗生物質にガンシクロビルを追加した。10月25日に患者は死亡した。患者の友人が死亡3日前に患者の家族に話したことによると，患者は8月11日-19日の間に，右腕にコウモリが留まっているのに気づいて目が覚め，コウモリを殺す際に咬まれたが，受診しなかった。調査により，患者の自宅を調査したところコウモリの侵入口が多数あったほか，屋根裏と居室の間に隙間があり，屋根裏および居室にはコウモリの糞が大量に発見された。

ウィスコンシン州

[症例00-7] 10月14日，69歳男性が2日間にわたり胸部不快感，しびれ感，刺痛，左腕の振戦があったため，心臓検査の目的で地域病院に入院した。10月16日に進行性の嚥下困難，発汗，譫妄，ミオクローヌスが発現した。敗血症の疑いのため抗生物質の静脈内投与，ヘルペス脳炎の疑いでアシクロビルが投与された。腎不全のため血液透析を要し，呼吸不全のため人工呼吸を要した。10月18日の血清検体は，迅速蛍光フォーカス抑制試験で狂犬病抗体陰性であった。患者は11月1日に死亡し，剖検にて脳にネグリ小体が見つかり，その後の検査で狂犬病との診断が確定した。患者は，年に2-3回，コウモリを家から素手で駆除したことがあると友人に語っており，患者が使用していた他の住居にもコウモリの侵入口となりうる隙間がみられた。患者は咬まれたとは言っていないが，入院の1週間前に，友人に昆虫刺傷から狂犬病が感染するか質問していた。

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

1990年以降，米国で発症したヒト狂犬病32例中30例は，国内の昆虫食コウモリが保有する狂犬病ウイルス変異株による感染，および外国のイヌ狂犬病ウイルス変異株の感染によるものである。これら32例のうち24例(74%)はコウモリが保有するウイルス変異株によるものと考えられたが，咬傷の既往が確認されているのは2例のみである。残る症例の約半数ではコウモリとの接触があった。コウモリとの接触は様々な状

況で起こっており、具体的にはコウモリの咬傷がある場合や、コウモリとの直接接触があり、咬まれた可能性が高い場合、そして、コウモリとの直接接触の疑いがある場合などが挙げられている。イヌ狂犬病は、アフリカ、アジア、ラテンアメリカで流行している。世界全体におけるヒト狂犬病死は毎年5万例以上と推定されており、報告症例のうち95%はイヌ狂犬病常在地域からの報告である。

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

ら二次的伝播はほとんどないと考えられる。

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

初の食虫コウモリ狂犬病ウイルス変異株によるヒト狂犬病症例, チリ (Favi M et al. Emerg Infect Dis 2002 ;8:79-81)

1996年3月、チリ国内で1972年以来初となるヒト狂犬病の症例が発生した。患者の曝露歴は確認されなかったが、分離された狂犬病ウイルスの抗原および遺伝子解析の結果、感染源は食虫コウモリであるブラジルオヒキコウモリ (*Tadarida brasiliensis*) であることが示された。本症例は、ラテンアメリカで初めて報告された、食虫コウモリ狂犬病ウイルス変異株を原因とするヒト狂犬病症例である。

ラテンアメリカでは、1910年代にブラジルでコウモリ狂犬病が疑われ、1931年にはトリニダードで初めて確定診断が下された。以来、ラテンアメリカに生息するさまざまな種の非吸血性コウモリが狂犬病と診断されてきた。こうした初期の発見にもかかわらず、狂犬病の疫学に

おいて非吸血性コウモリが果たす重要な役割は、同地域におけるイヌ狂犬病や吸血コウモリ狂犬病の存在の影に隠れ、あまり目立ってこなかった。過去10年間、多くの都市でイヌ狂犬病の発生が抑制されたほか、狂犬病サーベイランス計画においてウイルス変異株の抗原・分子的解析が組み込まれるようになったことで、ラテンアメリカでも狂犬病疫学における非吸血性コウモリの重要性が認識されるようになった。ラテンアメリカでは、食虫コウモリや食果コウモリから頻繁に狂犬病ウイルスが分離されている。こうした状況は、イヌ狂犬病の抑制に成功しているチリにおける現在の疫学的パターンの特徴でもあり、チリでは1972年のイヌ咬傷を原因とする症例以降、ヒト狂犬病の報告はな

く、1985年以降は食虫コウモリが主な狂犬病宿主として確認されている。こうした状況から、毎年散発的に狂犬病と診断される家畜の最重要感染源はこれら食虫コウモリである。ヒト狂犬病症例は24年間確認されなかったが、1996年、チリで食虫コウモリを感染源とする初のヒト狂犬病症例が報告された。

[症例02-1] 1996年2月13日、チリ第6州ドノウエ在住の7歳の少年が、近郊の主要都市であるランカグアの病院に入院した。2日前から脱力感と目まいがあった。入院時、少年は冷静かつ協力的であり、無熱であった。診察の結果、瞳孔不同、左上瞼下垂、斜視が認められた。感覚鈍麻は見られなかったが、歩行困難、唾液過剰分泌が観察された。頭部CT検査は正常であった。多発神経根炎が疑われ、ガンマグロブリンが静注された。臨床診断では脳炎と推定された。2月15日、進行性麻痺が生じ、増悪して呼吸不全に陥ったため、人工換気を行った。この時点で患者はまだ単純な指示に従うことができた。2月18日、昏睡状態に陥り、重度の緊張低下と反射喪失が認められた。CT検査はびまん性脳浮腫を示し、脳波上は活動は見られなかった。頭蓋内圧が亢進したため、患者を過換気状態とし、デキサメタゾン、マンニトール、アシクロビルの静脈投与による治療が行われた。

ウイルスが最も可能性の高い病因と考えられたため、ヘルペス、麻疹、コクサッキー、エコー、ポリオウイルス検査を行ったが、すべて陰性であった。親戚や保母への聞き取り調査の結果、少年の家にコウモリが出現したことが明らかとなった。また保母は、少年のおもちゃ箱からコウモリが飛び去っていくのを見たと話した。こうした聞き取り調査からは、少年とコウモリとの直接接触や動物咬傷の既往歴を明らかにすることはできなかったが、保母からの疫学的情報をきっかけに医師は狂犬病を疑い始めた。2月26日、患者から採取した血清検体および角膜擦過検体を首都サンチャゴの公衆

衛生研究所内にある狂犬病検査施設に送付した。間接蛍光抗体法(IFA)で血清検体中の狂犬病抗体は625倍であった。患者には、抗体の存在を説明できるような狂犬病ワクチン接種歴はなかった。角膜擦過検体は直接蛍光抗体(DFA)検査で陰性であった。3月4日、2回目の血清検体に加え、髄液と唾液を採取。この血清検体は最初の血清検体とともにIFA法で検査したところ、抗体価は15,625倍であった。髄液の抗体価は125倍であった。こうした所見から狂犬病の診断が考えられた。唾液検体は、DFA法および乳のみマウス接種法のいずれも陰性であった。

1996年3月5日、人工呼吸器を外し、患者は死亡した。剖検用に大脳皮質、海馬、小脳の組織検体が採取され、項部皮膚生検組織とともにISP狂犬病検査施設に送付、診断に供したところ、DFA法で小脳および皮膚検体が狂犬病ウイルス抗原陽性であった。

患者の母親、および患者の唾液に接触した可能性のある医療従事者10名を対象に、乳のみマウス由来のFuenzalida-Palacios型狂犬病ワクチンを用いた曝露後発病予防(PEP)を実施した。PEPプロトコルとしては、第1日、第2日、第3日、第4日、第5日、第6日、第21日、第90日にワクチン2mLを皮下接種する方法が用いられた。投与開始から14日目には血液検体を採取し、IFA法で検査したところ、適切な免疫応答が示された。

患者の脳組織を哺乳マウスに脳内接種してウイルスの分離を行った。感染源特定のため、ウイルスの抗原性そして遺伝学的解析を行った。ウイルスの抗原性解析は、米国疾病管理予防センター(CDC)から供給されたウイルス核蛋白に対する8種のモノクローナル抗体を用いた。モノクローナル抗体は、間接蛍光抗体法(IFA分析)において指示通り使用された。これらの分析により、チリのオヒキコウモリ(*Tadarida brasiliensis*)が保有する狂犬病抗原変異株の抗原変異株4(AgV4)と確認された。

遺伝学的解析は、狂犬病ウイルス核蛋白遺伝

子の320bp (ヌクレオチド1157位から1476位)の配列解析および SADB 19株との配列比較により行った。感染組織から、TRIzolR (Invitrogen (カリフォルニア州サンディエゴ), 旧 GIBCO-BRL Inc.)を用いて、取扱説明書に従い、ゲノムウイルスRNAの抽出を行った。相補DNA(cDNA)は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応により合成され、プライマー10g およびプライマー304を用いて、Applied Biosystems 377 DNA automated sequencer (Applied Biosystems)で、製造業者のプロトコルに準じ、Taq Big Dye Termination Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (Applied Biosystems(カリフォルニア州フォスターシティー))により、配列解析が行われた。

分離されたヒト狂犬病ウイルスは、1977年から1998年にかけて家畜や食虫コウモリから採取したウイルスと比較された。Wisconsin Package, Version 10のPileUp およびPretty プログラム (Genetic Computer Group, 2000年, 米ウィスコンシン州マディソン)を用いてシーケンス配列を明らかにし、ヌクレオチド比較解析を行った。PHYLPACKバージョン3.5に含まれるDNADIST, NEIGHBOR, DNAPARSの各プログラムを用いて進化系統解析を行った。PHYLPACKのSEQBOOTプログラムで導入されたブートストラップ法に続き、DNADIST および NEIGHBOR を使って距離マトリクス解析を行った。また DNAPARS による解析の前にSEQBOOTを用いた。TREEVIEWプログラムを用いて系統樹のグラフィックを作図した。

チリでは狂犬病ウイルスの遺伝子変異株が5種発見されている(図2:省略)。宿主と特定されているのは *T. brasiliensis* および *Lasiurus* sp. の2種のみである。チリで発見されたヒト狂犬病ウイルスの進化系統解析の結果、グループDに属することが示された。グループDはチリ全土で最も頻繁に分離される狂犬病ウイルス変異株であり、首都地域およびIV州, V州, VI州, VIII州, IX州, X州で存在が確認されている。本症例のウイルスは高いブー

トストラップ値を示していることもグループDにこれを含める根拠となっており、また遺伝子上もグループDの他の変異株と近縁関係にある(遺伝子距離平均0.5%)ことから、本症例で分離された狂犬病ウイルスの宿主はブラジルオヒキコウモリ *T. brasiliensis* である可能性が高いことが明らかとなった。

[結論] 本症例において当初、狂犬病が疑われず確定診断が遅れたのは、患者に動物咬傷の既往がなかったこと、狂犬病の古典的な徴候である恐水症や恐風症が臨床上確認されなかったこと、そして過去24年間にわたりチリ国内ではヒト狂犬病症例が確認されていなかったことが主な原因である。ヒト狂犬病疫学の遡及的調査によると、咬傷の既往歴がない狂犬病症例は稀でない。これは主に食虫コウモリ狂犬病変異株が関与する状況に見られる。例えば、1980年から1996年にかけて米国では食虫コウモリに関連するヒト狂犬病症例が17例報告されているが、うち咬傷が明確であったのはわずか1例である。正しい教育を受けていなければ、患者はコウモリ咬傷の危険性を認識できない可能性がある。加えて、コウモリの歯は小さいため傷も限定的で、このため咬傷が懸念として認識されない可能性もある。最後に、患者が幼児の場合、既往を聞き出す機会がなかったり、就寝中およびその他の状況で発生する曝露を認識できない可能性がある。ウイルス性が疑われるような、または未確認のウイルスを原因とする、中枢神経系関連の臨床徴候が見られた場合、狂犬病の可能性を適切に評価できるよう詳細な既往歴を聞き出すことが重要であることを、医療従事者は認識する必要がある。ラテンアメリカにおける疫学的パターンに重要な変化が起こっている現在、動物咬傷の既往が存在しない場合でも、またイヌ狂犬病が撲滅された地域であっても、急性脳炎および進行性麻痺を特徴とする神経学的疾病の鑑別診断に狂犬病を含めることが求められる。

ヒト狂犬病症例：米国カリフォルニア州，2002年

(CDC MMWR 2002;51:686-688)

2002年3月31日，カリフォルニア州グレン郡に住む28歳男性が，メキシコオヒキコウモリ (*Tadarida brasiliensis*) が保有する狂犬病ウイルスによる狂犬病脳炎のため死亡した。本報告は，グレン郡の衛生局(GCHD)とカリフォルニア州の衛生福祉局(CDHS)による調査結果をまとめたものである。野生生物の異常行動を観察した者はすぐに，動物管理局あるいは動物保護機関に連絡しなくてはならない。また，それらの動物に近づいたり触れたりすることは避けるべきである。

[症例02-2] 3月18日，患者は頭痛，顎痛，光恐怖，興奮，めまい，麻痺，悪心，嘔吐の症状のため病院の救急治療部を受診。脱水治療と鎮痛薬の投与を受け退院した。翌日，頭痛，疼痛，興奮，頭部および下肢の刺痛，悪心，嘔吐のため，救急治療部を再度受診。患者はその夜入院し，セフトリアキソン投与を開始された。3月19日のCT検査で右篩骨洞炎以外に異常がなかった。3月19日と3月22日に腰椎穿刺を行ったが，結果は正常であった。3月28日に採取した血清検体による検査結果から，低ナトリウム血症131 meq/L(標準：136-145 meq/L)，尿酸減少1.5mg/dL(標準：2.5-8.0mg/dL)が示され，クレアチンホスホキナーゼ236単位/mL(標準：25-90単位/mL)白血球数11,500/ μ L(標準：3,700-9,400/ μ L)であった。血液および髄液の細菌培養は陰性。患者の状態は，急速進行性の脳障害症状を呈して悪化し続け，発熱，支離滅裂発語，興奮の増悪，流涎過多がみられた。

3月27日，昏睡状態となり，人工呼吸を開始した。3月31日に人工呼吸を中止し，患者は死亡した。3月27日には狂犬病が疑われ，血清，角膜印圧検体，項部生検組織，唾液の採取が行

われ，CDHS Viral Rickettsial Disease Laboratory (VRDL)に送付された。血清中には狂犬病ウイルス特異抗体は検出されず，角膜印圧検体の直接蛍光抗体(DFA)検査は決定的ではなかった。3月29日，血清および角膜印圧の追加検体の採取が行われ，角膜印圧はDFAで狂犬病ウイルス特異抗原陽性で，唾液検体は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)により狂犬病ウイルスRNA陽性であった。項部生検検体はDFAで陰性であった。狂犬病と推定診断し，CDCによる確認を待った。血清検体も3月30日および31日に採取された。4月1日，RT-PCRにて唾液検体が陽性であったことから，CDCにより診断が確定された。遺伝子配列解析により，ウイルスはメキシコオヒキコウモリに関連する変異株と確認された。VRDLにおいて，3月30日と31日の血清検体の間接的免疫蛍光抗体法で狂犬病ウイルス特異抗体が検出された。剖検にて得られた脳組織の組織病理学結果から，脳実質内の髄膜および血管周囲領域のリンパ球浸潤が示された。主に脳幹に，ネグリ小体と一致する好酸性封入体が確認された。これらの特徴は，狂犬病ウイルス脳炎の診断と一致していた。

患者の家族は，3月10日に患者が自宅でコウモリを殺したが，直接には接触していないと報告した。家族は，自宅周囲に多数のコウモリがいるとも報告。GCHDによる患者の自宅の調査により，屋根裏にコウモリの巣が見つかった。3月31日，自宅の屋内で狂犬病が疑われるコウモリが見つかり，狂犬病検査および種の識別のため提出を行った。コウモリは，メキシコオヒキコウモリと確認されたが，DFAにて狂犬病陰性であった。同居の家族4人，それ以外の親族2人，関係者12人が，患者の唾液に曝露された可能性があるとして，曝露後発病予防(PEP)を受けた。さらに，患者と接触

のあった28人の医療従事者が PEP を受けた。

編集部注:本報告は、2002年にカリフォルニア州グレン郡で起きたメキシコオヒキコウモリ変異株によるヒト狂犬病症例についての報告である。カリフォルニア州で地域流行病としてヒト狂犬病に罹患した最後の症例は、2000年9月の Amador 郡での症例で、本症例と同じ変異株に関連していた。本報告の患者については、明らかな動物咬傷による曝露は確認されていない。コウモリの巣が近接していたことから、認識されていない咬傷が曝露源の可能性が高いと考えられる。狂犬病の典型的な潜伏期間は数週間から数ヵ月であり、発症1週間前のコウモリとの遭遇が曝露源であった可能性は低い。患者の自宅にはコウモリの巣があり、発症1週間前の遭遇以外にも認識されていない曝露があったと考えられる。

地続きの米国においては、コウモリが狂犬病ウイルスの固有宿主であり、特定のコウモリ種と関連している、独特なウイルス変異株が識別可能である。1990年から2000年の間、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が原因と考えられている。5症例は、メキシコオヒキコウモリ狂犬病ウイルス変異株に関連しており、1名のみが、咬傷による曝露を報告している。コウモリは、平穏な生息地を好むが、メキシコオヒキコウモリは建物の中にねぐらを作るた

め、コウモリとヒトとの接触の機会は増加している。コウモリ関連ウイルスによる24例の狂犬病患者のうち、2例のみがコウモリに咬まれている。狂犬病ウイルスは、唾液から咬傷、開放創、擦過傷、粘膜などへ伝播される。

コウモリの歯が小さいことから、咬傷が認識されない、もしくは目立たない可能性がある。明らかな咬傷なしで曝露がおこる状況としては、目を覚ました時に部屋の中にコウモリがいた場合や、子供だけの部屋でコウモリが発見される場合、そして精神障害者あるいは薬物中毒者の近くでコウモリが発見される場合などが挙げられる。コウモリの糞、血液、尿に接触したり、コウモリの毛皮に触ることでヒトが狂犬病に感染することはない。ヒトとコウモリの接触があった場合は必ず、コウモリを捕獲し、狂犬病検査のために提出しなくてはならない。コウモリを捕獲できない場合は、狂犬病予防の必要性の評価のため、州あるいは地域の公衆衛生局に連絡する。コウモリを住居から物理的に排除することにより、ヒトおよび家畜のコウモリとの接触を最小限に減らすことができると考えられる。コウモリおよびその他の野生動物に手で触れたり、餌を与えたり、あるいはペットとして飼ってはならない。いずれの野生生物種でも異常行動が観測されたら、動物管理局または動物保護局に連絡すること。狂犬病に関する追加情報はCDCの<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies>に記載されている。

イギリスのヒト狂犬病症例の調査

(Johnson N et al. J Clin Virol 2002 ; 25 : 351-356)

[要約] 2001年5月、イギリス滞在中のナイジェリア人女性が、発熱、頭痛、嚥下困難を発症した。24時間のうちに患者状態は顕著に悪化し、その後まもなく死亡した。狂犬病の臨床診断を確認するため、各組織の剖検検体分析が行われた。ウイルスの核蛋白質遺伝子の系統発生的

解析により、北アフリカで流行しているアフリカ第2群に含まれる遺伝子型1ウイルス(古典的な狂犬病)の感染と確認された。この分離ウイルス株の核蛋白および糖蛋白のコード配列を、1996年のナイジェリアからのヒト狂犬病輸入症例と比較し、2つのウイルスが99%相同で

あることが示された。

イギリスでは第一次世界大戦末期に短期間、狂犬病の再流行があったものの、1902年以降は狂犬病清浄国と考えられている。これは島国であることも理由の一つであるが、狂犬病感染の主な媒介動物であるコンパニオン・アニマルの隔離を徹底することにより達成された。しかし、海外旅行中に狂犬病動物との接触により感染したヒト狂犬病症例が時折報告されている。非常に残念なことに、これらの接触の重大性は理解されておらず、結果として突然発症し、発症時には必ずしも狂犬病と診断されていない。疾患の進行に伴い、患者の行動変化および唾液中へのウイルスの排出が起こる。

[症例02-3] 2001年5月、52歳のナイジェリア人女性がイギリスに滞在中、発熱、頭痛、錯乱の症状を伴う短期間の行動異常を示し、ルイシャム大学病院に入院した。当初は急性精神医学疾患が原因と考えられたが、患者が約5ヵ月前にイヌに脚を咬まれたことが確認され、狂犬病の診断の可能性があることと変更された。初回の診察で、38.8℃の発熱、羞明、治癒した右腓腹の瘢痕が判明した。それ以外の検査では有意所見はなかった。翌朝、あまり錯乱していないように見え、無熱であったが、液体の嚥下困難がみられた。その後24時間で患者の状態は悪化し、体温上昇(39.9℃)、尿失禁、恐水症と恐風症を伴う興奮がみられた。その後まもなく、患者は死亡した。

生前唾液検体での RT-PCR による狂犬病診断はできなかった。しかし、剖検後に採取された脳組織検体の蛍光抗体法(FAT)により、狂犬病陽性と診断された。さらに、上記診断を確認するため、脳、皮膚、唾液腺、心臓組織の多数部位から採取した検体に対し、既に発表されている方法による RT-PCR および免疫組織学的検査が実施された。RT-PCR では、心臓以外の全ての組織で陽性結果が得られた。一貫して脳検体で PCR バンド強度が高く、唾液腺および皮膚組織ではバンド強度は低かった。これらの結果は、

抗核蛋白質モノクローナル抗体(モノクローナル抗体 HAM, スイス狂犬病センターからの厚意による提供)を使用した免疫組織学的検査で確認された。さらに、脳のあらゆる部分で狂犬病ウイルス核蛋白質が染色された。特に海馬と脳橋で染色は顕著で、小脳および皮質では染色濃度は低かった。この検査法では末梢組織検体内にはウイルス蛋白を検出できなかった。

上記の診断検査によって狂犬病ウイルスが確認された。しかし、ナイジェリアには古典的な狂犬病(遺伝子型1)、ラゴスコウモリウイルス(遺伝子型2)、モコラウイルス(遺伝子型3)の3種のリッサウイルス遺伝子型が存在し、いずれも狂犬病様の症状を引き起こすため、同国の狂犬病疫学を複雑なものにしている。興味深いことに、ラゴスコウモリウイルスは一度もヒトから分離されたことがないが、このウイルスは哺乳動物に狂犬病様疾患を引き起こし、食果コウモリ、ネコ、イヌから分離されている。分子系統発生学により、ウイルス分離株の正確な特定が可能である。分子系統発生学は、アフリカで狂犬病ウイルスの研究に広く使用されている。既に報告された方法とプライマーにより、皮質の剖検検体からの増幅産物の配列決定を行い、核蛋白質遺伝子の360bp断片を作成した。DNASTAR パッケージ(Lasergene)の Editseq と Megalign プログラムを使用して、遺伝子配列の編集を行った。近隣結合解析は、Phylip パッケージを使用して、1000 replicate で実施された。Bootstrap 値は700以上で有意と考えられる。獣医学研究所の RV 記録に現在保存されているアフリカ起源の RV との比較により、分離ウイルス株(Rv1122)が遺伝子型1のウイルスで、Rv629株と相関があることが示された。Rv629は、北部アフリカに限定されたアフリカの第2群のウイルスで、飼いイヌに流行を引き起こしている。Rv1122分離株から得られた核蛋白質部分の配列を Rv629と比較すると、この領域で1ヵ所の塩基置換が認められた。この塩基置換により、蛋白質のアミノ酸配列は変化していない。

Rv629は1996年にナイジェリアを訪れた19歳男性患者から分離されたウイルスである。剖検時に採取された脳海馬検体で狂犬病ウイルスが検出されたことを受けて、脳マラリアの予備的診断が訂正された。

RVの核蛋白質コード遺伝子はゲノムの他の領域よりも比較的保存されているため、より可変的な領域での再評価を実施した。選択されたのは、ウイルス糖蛋白質の細胞外ドメインの広範な領域である。分離ウイルス Rv629と Rv1122から、配列の増幅を行うため、複数のプライマーが使用された(著者に連絡して、プライマー配列を入手)。両配列とパストール株の相同領域とのアラインメントを示す(図略)。これらの配列の直接比較から、分離株 Rv629と Rv1122(GenBank 登録番号はそれぞれ AY103016と AY103017)の糖蛋白質の920bp以上の領域で、7カ所しか塩基置換がなかった(0.9%)ことが判明した。これらの塩基置換のうち、コードされたアミノ酸の変化は1カ所のみで、59位のセリンがフェニルアラニンに変化していた。

リッサウイルスの遺伝子配列の変化は、多くの負鎖RNAウイルスと同様、プルーフリーディング活性のないウイルスRNAポリメラーゼの無作為な誤りにより導入される。宿主の選択圧および、複製効率を高める必要性による選択圧により、分離ウイルス間で変異が発生する。

Benmansourらは、狂犬病ウイルスは、継代により急速な配列変化が起こることを示した。このため、他の多くのRNAウイルスと同様、狂犬病ウイルスは宿主内で異質なウイルス群とし

て存在する(しばしば準種と呼ばれる)ことが提唱されているが、宿主ごとに1種類のウイルス配列が優勢となっていると考えられる。本研究で検討された2種の分離ウイルスの間で相同性が顕著に保たれていることから、ウイルスの直系は、5年以上の間に、不確定数の宿主感染を経ても、ほとんど変異が起こらないことが示された。実際、Kissiらは、キツネから分離した狂犬病ウイルスをイヌで連続継代して、変異が全く認められないことを確認した。分離ウイルスを組織培養または乳のみマウスモデルで継代した場合にのみ、変異体が現れた。狂犬病ウイルス固定毒の毒性を変化させる変異の自然選択は細胞培養においても観測された。多数の分離狂犬病ウイルスにおける、同義塩基置換と非同義塩基置換の発生率を比較した最近の研究から、分離狂犬病ウイルスが厳しい遺伝的制限を受けていると結論づけられた。この報告で、糖蛋白質の1部位(183位)の正の自然選択のみが報告された。この制限は、複数の細胞型で複製能を保持する必要性があることがその理由かもしれない。新規の宿主で長期継代する時のみ、適応型の変異が自然選択され、新しい系統または遺伝子型の発生がみられる。対照的に、2001年に報告された分離RV(Rv1122)は、単一種のイヌで継代され、時にヒトに感染し、ウイルス分離のきっかけとなった可能性がある。この分離狂犬病ウイルスはおそらく、イヌでの複製に高く適合しており、変化の選択圧をほとんど受けていない。

6歳女兒狂犬病患者の部分的回復

(Madhusudama SN et al. Int J Infect Dis 2002;:85-86)

ヒト狂犬病は、南米からの最近の報告など稀に回復例が報告されているが、依然として必ず死に至る疾患と考えられている。動物狂犬病の回復例はしばしば記録されていることから、動

物における回復の機序が、ごく稀なヒトでの回復例にも関与している可能性がある。本報告は、昨年国立精神衛生・神経科学研究所(NIMHANS)で治療された症例である。

[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、メチルプレドニソロン、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、患者は定期的に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/ μ L(正常値4.3-11.0/ μ 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 (*Lasionycteris 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°C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日に採取した項部生検検体を、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として報告した。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れしく、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 of 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、単症状は認められなかった。通常の実験学・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。生前検体を通常の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、通常の実験学診断法(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 μ 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 μ g/ μ 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