

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いわれている。まれに狂犬病キツネがオーストリア領内に入ることがある(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/ $\mu$ L (リンパ球9, 多形核白血球2), 赤血球数4/ $\mu$ 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痙攣を伴う。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、狂犬病診断の追加的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。狂犬病を治療するという可能性は、可能な限り早期に診断する努力のさらなる推進力となろう。

## 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、創部を石鹼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](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報告されている。

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。最近で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時間以内に急速に正常値の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で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、 $\beta$ 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/ $\mu$ L(正常値:3.6-11.0/ $\mu$ 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一社に依存している。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<sup>(1)</sup>を考慮できるということだけでなく、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

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°C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°Cの発熱があり、白血球数12,200/ $\mu$ L(正常値：4,800-13,500/ $\mu$ L)であった。髄液の検査で、白血球数226/ $\mu$ L(正常値：0-5/ $\mu$ 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

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ため、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  $\beta$  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  $\mu$ 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 H<sub>2</sub>O 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<sup>(1)</sup>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じを訴えた。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/mm<sup>3</sup>(正常値:0-7/mm<sup>3</sup>),赤血球数1/mm<sup>3</sup>(正常値:0/mm<sup>3</sup>),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<sup>(2)</sup>。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、テトラヒドロピオプテリン、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膀胱炎、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員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  $25\text{mg}/\text{dL}$ 、グルコース濃度  $128\text{mg}/\text{dL}$  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<sup>(3)</sup>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airo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とし、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たして悪化した。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(2 mg/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560 μg)、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