

## 移植による人から人への狂犬病

### ハイライト

臓器提供者、同移植患者間における狂犬病感染についての検討  
統報：臓器提供者、同移植患者間における狂犬病感染についての検討  
角膜移植後の狂犬病2症例  
角膜移植による狂犬病の伝搬とその予防（抜粋略記）

#### 経過の概要

臓器移植、および広義的にそれに含まれる輸血などによって、さまざまな感染症が提供者から受容者に伝播しうることは夙に認識されていることである。そのような医療に携わる担当者は常にその危険性に留意しているのである。HIVを始め数種類の感染症に関しては必須検査の項目に設定されている。然しそれでも時おり輸血やその製剤を通じたウイルス感染が、医療事故として報じられている。提供者・臓器に課せられた検査でも、病原体を検出できない要因はいくつかある。感染後の潜伏期の間は、不顕性感染の場合も含めて、症状が現れていない状態であり、かつ抗体も産生され始める前であって、通常の検査では何も把握できない。

（その地方にとって）新しい感染症の場合、その病原体の疫学および体内動向が未把握であったり、適当な検査法が整っていないため、輸血や移植に当たっての必須検査の対象とされていないことがある。最近合衆国で西ナイル熱ウイルスの輸血感染例が報告されているが、上記のような背景でのことと考えられる（本話題誌3巻4号で紹介）。未解明の部分を多分にもつプリオン病原体（Prion）の場合は、通常の検査法による生体からの検出は殆ど不可能であり、他の予防手段（感染機会の調査、生活環境物質）などによるしかない（本話題誌3巻1号で紹介）。

狂犬病は稀な、しかも独特な感染症である。以前にイヌなどによる咬傷の既往があれば、症状がなくても提供者選択に当たって当然注意されたであろう。そのような理由もあって通常輸血や移植における必須検査の対象になっていない。しかし合衆国などでは狂犬病の主な感染源はイヌではなく、ラクーンやコウモリになっている。問題はコウモリの咬傷は極めて軽く、殆ど気付かれぬことである（本話題誌2巻2号で紹介）。しかも狂犬病の潜伏期は長く、コウモリとの接触の記憶は薄く短い。このことが本号で取り上げる話題の発端になっていたのである。

本年初夏の頃、米国南部において臓器移植に伴う狂犬病感染例が複数発生した。

検討に当たったCDCは、実質臓器の移植による狂犬病伝播としては最初の症例であるとし、その検討結果をMMWR 2報で発表したのをこれを話題として取り上げたい。この中の最初の報告のなかで、類似した事例として角膜移植による狂犬病感染例が、過去5カ国で8例あったと言及されている。それに関する資料として、WHOのWER（1994）の1文、および手元にある日本医事新報（1982）の1文（要点のみ）を付け加えて、角膜の由来などの理解に供したい。

臓器提供者、同移植患者間における狂犬病感染についての検討 -  
アラバマ、アーカンサス、オクラホマ、テキサス、2004年

Investigation of Rabies Infection in Organ Donor Transplant Recipients  
Alabama, Arkansas, Oklahoma, and Texas, 2004.

[Morbidity and Mortality Weekly Report, Vol.53, No.26, 586-89, July 9 2004]

2004年6月30日、CDCは臓器移植を受けた3人の患者に狂犬病確定診断を下したが、その線に沿った検査で彼等に共通の臓器提供者に、狂犬病感染の事実のあることを血清学的に認定した。移植患者は移植後病因不明の脳炎を発症し死亡していた。病材は診断評価のためCDCに送られたのである。本報で述べるところは、進行中の検討の要約であり、曝露危険性と曝露後の方策に関する情報である。

臓器提供者

臓器提供者はア・カンサスの男性で、重度の精神変調と軽度の発熱のためテキサスの2つの病院を受診している。神経学的画像検査で、くも膜下出血に相応する所見を認めたが、それは入院後48時間の間に急速に拡大し脳ヘルニアを起こし死亡した。提供者適格性選定と検査では移植上何らの禁忌も認められず、患者家族も臓器移植に同意した。肺、腎、肝が回収された。他の臓器および組織の回収はなく、提供者は死亡前に輸血を受けていない。肝と腎は5月4日、テキサスの移植センターで3人の移植受容者に移植された。肺はアラバマ病院で移植されたが、移植患者は手術合併症で死亡した。

肝臓移植者

肝臓移植患者は末期状態の肝疾患をもつ男性。移植直後患者は元気になり移植5日後自宅に

退院した。しかし移植後21日目、患者は振戦、昏睡、摂食不能で再入院したが、熱はなかった。続く24時間以内に患者の神経状態は急速に悪化し、気管挿入と重度の看護保護を要した。腰椎穿刺検査では、軽度のリンパ球性細胞増多症(白血球25/mm<sup>3</sup>)と軽度の蛋白増加。脳の磁気共鳴像(MRI)では脳脊髄液中に強シグナルを認めた。彼の神経状態は悪化の一途をとり、再入院6日後のMRI再検査では瀰漫性脳炎像が示され、患者は間もなく死亡した。

腎臓移植女性

最初の腎臓移植患者は女性で、高血圧と糖尿病による腎臓疾患の末期状態であった。彼女は術後副反応も無く7日で自宅に退院した。移植後25日、右横腹の痛みで虫垂炎手術を受けた。その手術2日後彼女は全身痙攣を起こし増悪する昏睡状態となった。CTとMRIによる神経画像では異常は認められなかった。続く24・48時間の間に患者の精神状態は悪化し、痙攣、低血圧、呼吸失調のため気管挿入を受けた。彼女の精神状態は悪化の一途で、入院後2週目の大脳検査では重症浮腫像が示され、患者は間もなく死亡した。

腎臓移植男性

2番目の腎臓移植患者は男性であり、局在性で分節型腎臓硬化症による末期状態の腎臓  
(3 ページに続く)

図1 .  
左図：腎移植女性患者の小脳で特徴的なネグリ小体(矢印)がある。  
右図：同一患者での免疫組織化学染色で示された狂犬病ウイルス抗原(矢印)。

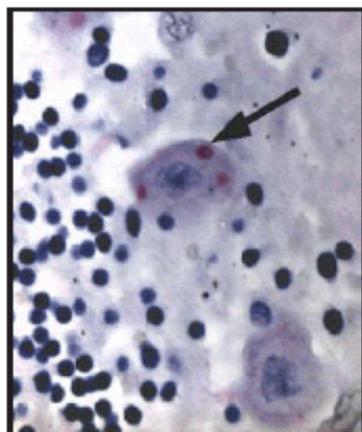
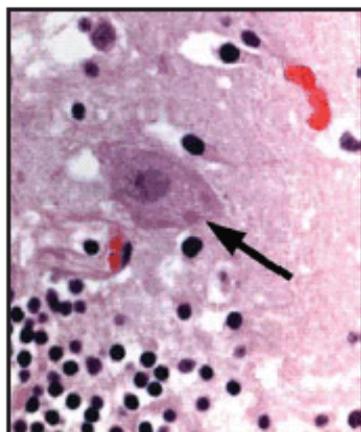
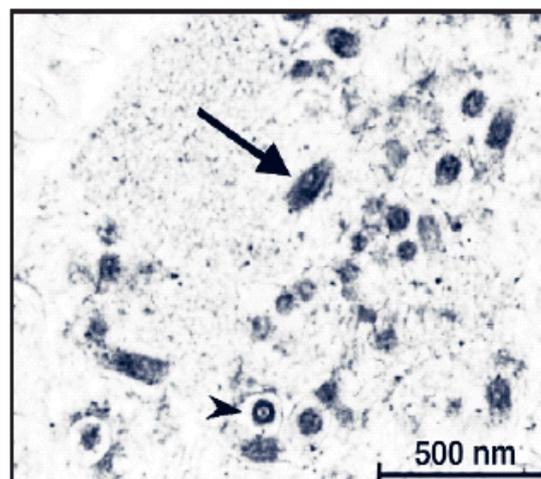


図2 . 男性腎移植患者の間脳における、ラブドウイルス封入体の電子顕微鏡による検査所見。ウイルス粒子の縦断面(矢印)と横断面(矢ジリ)が見られる。



(2 ページから続く)

疾患患者であった。彼の移植後の経過には後遺症が生じたが、それは動脈移植の際に閉塞があったため、移植腎の下端に梗塞が生じたのである。患者は移植後12日、自宅に退院した。移植後27日、彼は病院の救急部に来院したが、筋強直性痙攣と精神状態の変調のため移植センターに移された。彼は無熱であった。入院時実施の脳MRIでは何ら異常なかったが、続く24時間の間に彼の精神状態は急速に悪化した。腰椎穿刺検査では軽度のリンパ球性細胞増多症(白血球 $16/\text{mm}^3$ )、蛋白濃度中等度上昇を認めた。彼の精神状態は依然として悪化の一途で、呼吸障害で挿管するに至った。入院後10日、脳の再MRIでは瀰漫性浮腫が示され、患者は間もなく死亡した。

#### 検査室での試験

これら3人の患者に関して、中枢神経系(CNS)の病理組織学検査がCDCにおいて行われ、次のようなことが判明した：ネグリ小体と思われるウイルス封入体を伴った脳炎が認められ、さらに免疫組織化学試験および固定脳標本における直接蛍光抗体試験で狂犬病ウイルス抗原が証明されて(図1)、3人の移植者全てに狂犬病の診断が確定した。腎移植患者の1人のCNS組織の電子顕微鏡検査で、rhabdovirusの特徴的な封入体とウイルス粒子が確認された(図2)。

1人の腎移植患者の脳組織を、脳内および腹腔内に接種された乳飲みマウスは注射後7-9日で死亡した。マウス脳の超薄切片電子顕微鏡像は、明瞭なrhabdovirus粒子を示し、免疫組織化学試験で狂犬病ウイルス抗原が証明された。

1人の腎移植患者の脳組織について行った抗原分析では、狂犬病ウイルスのコウモリ変種に相当した。2人の移植患者と提供者の血液に、狂犬病ウイルス抗体が認められた。提供者に狂犬病ウイルス抗体が検出されたことは、彼が臓器移植患者への狂犬病の感染源であることを示すものである。提供者のその他の病材の検査は続行中。

#### MMWR編集ノート

狂犬病は、Rhabdoviridae科Lyssavirus属の向神経性ウイルスに起因する急性致死性脳炎である。大多数の狂犬病症例は感染哺乳類獣の咬傷による。非咬傷曝露、すなわち掻き傷、傷への汚染、感染物質の粘膜などへの直接接触(例えば、唾液や患獣の神経組織)では狂犬病は稀にしか起らない。数週間から数ヶ月の潜伏期の後、ウイルスは末梢神経系を通して中枢神経組織で増

殖する。その後狂犬病ウイルスは唾液腺やその他の臓器に、神経分布に沿って分散されることになる。狂犬病は曝露後予防注射(Postexposure Prophylaxis, PEP)の適用で予防出来るが、これは臨床症状の発現以前であれば狂犬病予防に極めて有効である。

過去において、5ヵ国8名の角膜移植者に狂犬病の伝播が発生しているが、本報告は実質臓器の移植患者における、狂犬病ウイルスの伝染例の初めての記録である。狂犬病ウイルスは血行感染しないので、ここでのウイルス感染は多分移植臓器に含まれていた神経組織を通じてであろう。CDCの協力とともに、アラバマ、ア・カンサス、オクラホマ、テキサスの州および地方衛生局は次の調査を始めた。すなわち、この度の臓器提供者が受けた感染源の確認のための調査、並びに患者との接触があった医療従事者や家族などの中で、狂犬病予防注射(PEP)を必要とするかもしれない者を確認するための調査。

医療行為を通じて狂犬病が伝播する危険度は極めて低い；狂犬病ウイルスの感染患者から医療従事者への伝播の記録は無い。血液や体液への接触による狂犬病ウイルスへの曝露の予防は、標準予防策(Standard Precautions)の適用によって可能である(患者との接触例で示した、手袋、ガウン、マスク、ゴーグル、顔覆い、など)。家庭内での接触を通じて、狂犬病のヒト・ヒト感染が検査確診された例は無い。狂犬病が衣服寝具または環境表面を介して伝搬したと云う報告も無い。

考えられる曝露の径路は：傷、痛んだ皮膚、また粘膜接触による狂犬病ウイルスの経皮・経粘膜侵入である。無傷の皮膚を通しての感染源との接触は、狂犬病ウイルスの場合考えられない。これ迄で判るように、4例の感染患者の唾液、神経組織、脳脊髄液に接触した人々は狂犬病PEPを受けるべきである。家庭内での接触の種類でPEPを勧められるのは：咬み、性行為、口唇キスの交換、また唾液の接触を伴う粘膜への接触、飲食器およびタバコの共用。医療施設では更に機会が増え、粘膜や非健常皮膚が口からの分泌物で汚染されることになる：すなわち、挿管実施、気管分泌物の吸引、鋭利刃物による切傷(針刺し、メス)。皮膚を通った傷(例：針刺し)は、神経組織との接触の可能性があるので曝露と考える。患者の体液との接触(例：血液、尿、糞便)

(4 ページに続く)

(3 ページから続く)

は狂犬病曝露の危険には入れない。

合衆国では全ての臓器提供予定者は、感染性の危険を持っているか否かについて、選択され検査されている。臓器幹旋協会は、臓器提供者についてその適合性、ならびに最少幹旋規準の充足度を評価する責任がある。提供者適格性は、家族や近親者に対する質問、健康診断、血液検査による臓器機能の低下の有無、血液由来数種ウイルスおよび梅毒の検査、などを通して決められる。狂犬病に関する試験は実施されていない。ここで報告された例では提供者の死は感染以外の原因である。臓器提供の役割は、受容者に移植が成功するよう最適状態にあるこ

とであるが、そこには移植臓器という救命源の有効性を不当に低下させず、なお且つ感染症の伝播危険性を合理的に可能な限り最少にする、ことが含まれる。移植された臓器による利益は、選択された提供者からの感染症の伝播をうける危険性より勝るのである。CDCは連邦および臓器幹旋機関と共に提供者選択法を見直している。

狂犬病とその予防に関する種々の情報はCDCから得られる。Tel : 404-639-1015 または

<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies>

更に臓器移植に関する情報は次から得られる：

<http://www.optn.org/about/donation>

#### 更新：臓器提供者、同移植患者間における狂犬病感染についての検討・アラバマ、ア・カンサス、オクラホマ、テキサス、2004年

Update: Investigation of Rabies Infection in Organ Donor Transplant Recipients  
Alabama, Arkansas, Oklahoma, and Texas, 2004.

[Morbidity and Mortality Weekly Report, Vol.53, No.27, 615-616, July 16 2004]

2004年7月1日、CDCは次のように発表した：テキサス ダラスのBaylor University Medical Center (BUMC) で行われた臓器移植の提供者と、3人の移植患者における脳炎の原因は、検査によって狂犬病であることが確認された。病院およびアラバマ、ア・カンサス、オクラホマ、テキサスの公衆衛生担当者は、提供者ならびに移植者との接触者の認定、危険度の判定、狂犬病予防注射(PEP)の手配、等公衆衛生調査を開始した。7月9日時点で移植者ないし提供者との接触曝露者と認定された916人のうち174人(19%)にPEPが開始された。また公衆衛生調査の結果ア・カンサス衛生部は、提供者はコウモりに咬まれたとの発言があったことを認定した(Frank Wilson, M.D., Arkansas D.H. 個人情報)。

7月7日 CDCは、さらにもう1人の臓器移植患者が由来不明の脳症状で6月始めBUMCで死亡していたことを知らされた。この症例は現在進行中の、移植患者の検屍に関する再審査で指摘された。患者は末期的肝疾患であって2004年5月始めBUMCで肝臓移植を受けていた。患者は移植手術合併症で入院加療を続けていたが、6月始めに神経変調が始まり次第に増悪、痙攣、昏睡発症を経て死亡に至った。7月7日BUMCの病理学者が、

脳内数カ所の神経細胞に、狂犬病を示唆する細胞内封入体を検出した。

この移植患者の病材は7月7日CDCに送付され、直接蛍光抗体法および免疫組織化学染色法で狂犬病ウイルス抗原の存在が証明された。部位は：海馬、中脳、脳橋、延髄、小脳も含めた脳のあらゆる場所。前報の狂犬病感染移植患者と同様に行った予備的抗原解析では、狂犬病ウイルスの食虫コウモリ変種に一致した。一方7月8日、この件の肝臓提供者の組織および血清について行ったCDCの検査では、狂犬病ウイルスの感染を示す成績は出なかった。

BUMCで行われた手術内容の調査で判明したことがある。前報の狂犬病と判明した臓器提供者の回腸動脈の一部断片が将来の肝臓移植のために保存されていた。この動脈断片が本報告の患者の肝臓移植の際に使われていたのである。狂犬病感染の原因については尚調査中とは言え、狂犬病既感染肝臓提供者の動脈断片がこの場合の感染源となっていたと考えられる。この移植患者との接触者については調査中であり、判り次第PEPが開始されることになる。

### 獣医公衆衛生 角膜移植後の狂犬病2症例

Veterinary public health: Two rabies cases following corneal transplantation  
[Weekly epidemiological record, 4 November 1994, 69 (44), 330]

イランイスラム共和国 1994年4月10日、32才の男性がテヘランの病院に入院した。彼は、音に対する過剰反応、筋強直、光恐怖症、水恐怖症などの症状があり、脳炎が疑われていた。

患者は30日前に角膜移植を受けていたが（表層角膜移植）、入院3日後死亡した（4月13日）。4月12日唾液が採取され、4月14日屍体脳が採取された。イランのPasteur研究所は脳材料に関して狂犬病の診断を下した（細胞培養と免疫蛍光法）。

検査で判ったことは、提供者はArdebil出身の23才の兵士で、動物との接触歴はなかったが、2ヵ月前狩猟ナイフで怪我をしている。怪我の場所は左指と左足で、事故後2週間で治癒した。1ヵ月後彼に、左腕の痛みと麻痺、睡眠

障害、不安、摂食障害、粗暴などの症状が出始めた。1週後彼は足取りがおかしくなり、光恐怖症、水恐怖症が現れた。彼は精密検査と治療のためテヘランに移された。到着時患者は深い昏睡状態にありそのまま死亡した（1994年3月10日）。彼の角膜が移植に提供された。二つの移植手術は翌日行われた。

第2の角膜移植は40才男性に行われた（部分角膜移植）。調査によると、移植患者はArak Cityで手術後26日に死亡している。彼は筋肉の痙攣と強直、光恐怖症、水恐怖症、ひきつけを起こし、破傷風と診断された。屍体解剖は行われていないが、この死因として狂犬病が強く考えられている。

（保健省報告に基づく）

### 角膜移植による狂犬病の伝播とその予防

[ 日本医事新報 No.3043, 43, 1982 ]

『本論文では論述の中で5症例の角膜移植が紹介されている。ここではこれら5事例の角膜提供者と移植受容患者における、狂犬病との関連状況の一部のみを抜粋略記した（編集委）』

症例1：1978年合衆国。提供者：39才の森林労働者で動物による咬傷は不詳。知覚異常、歩行・嚥下障害などで入院、16日後死亡。移植患者：37才女性。移植後30日前後で頭痛が始まり、四肢知覚麻痺、呼吸・嚥下障害などで50日目に死亡。病理組織検査：両者ともに重度の脳髄膜炎。両者の諸組織からウイルスが検出、分離された。

症例2：1979年フランス。提供者：エジプトの住人で2ヶ月前フランスに移住。後になってエジプト時代に犬の咬傷の既往が判明した。移植患者：36才男性。移植後33日目にインフルエンザ様症状で始まり、種々の神経障害で41日目に死亡。病理組織検査：両者の脳組織にネグリ小体、蛍光抗体試験陽性。

症例3、4：1981年タイ。提供者：16才男性。動物による咬傷はない。突然、摂食障害、精神症状を起こし、3日後死亡。両眼角膜が提供された。移植患者：41才女性と25才男性。両者とも狂犬病特有の症状を発生し、それぞれ移植後22日目、33日目に死亡。病理組織検査：3者とも脳組織にネグリ小体、蛍光抗体法で抗原が証明された。

症例5：1981年。提供者はモロッコで死亡したが狂犬病の疑いがあったために、移植手術の前後を通して検査が行われ、脳組織の蛍光抗体検査で狂犬病と診断（移植手術翌日）。移植患者：41才男性。手術翌日の提供者の診断確定後、ただちに狂犬病治療が行われて発症を免れた。術後12、29、44日目の髄液からのウイルス分離試験すべて陰性。治療法は、ヒトインターフェロン、ヒト狂犬病免疫グロブリン、組織培養ワクチンの三者併用。

2004年8月16日 読売新聞社説

### 【狂犬病】 『過去の感染症』と油断するなかれ

狂犬病の脅威を「過去の話」と誤解している人が多い。

確かに日本では一九五七年に根絶された。だが、こうした国は少数だ。実際には、世界各地で、毎年数万人が狂犬病に感染し、死亡している。気がかりなのは、中国での死者が年間千人以上に達し、一時は根絶していた韓国でも再発生していることだ。ペットブームで犬の輸入が増える中で、専門家は「いつ日本で狂犬病が発生しても、不思議ではない」と警告する。

狂犬病の侵入を水際で防ごうと、農水省は検疫体制の強化を決めた。狂犬病発生国から犬を輸入する場合、身元を識別するマイクロチップの埋め込みなどを業者に義務づける。ずさんな健康証明書を通用させないためだ。ウイルスの潜伏期間を考慮し、生後十か月未満の子犬の輸入も禁止する。農水省は、年内にも省令を改正し、実施する方針だ。「狂犬病の上陸」の危険は高まっている。対策の前倒しを検討してほしい。

狂犬病は、犬に限らず人間を含めたすべての哺乳（ほにゅう）類に感染する恐れがある。ワクチン接種で予防できるが、いったん発症すると、ほぼ100%死亡する。

日本では、犬の飼い主に自治体への登録と年一回のワクチン接種を義務づけている。ワクチン接種率が七八割に達していれば、ウイルスが侵入しても、感染の拡大は防げるとされる。

日本国内で登録されている約六百万頭の犬の接種率は八割近い。だが、厚生労働省研究班の試算では、登録犬の倍近い約一千万頭が飼育され、接種率は五割を切っている。極めて深刻な事態だ。

未登録犬の増加や接種率の低下は、狂犬病に対する危機意識の乏しさを示している。飼う以上は、犬をきちんと管理する責任と自覚を持ってほしい。海外旅行者に対する注意喚起も欠かせない。渡航先で、狂犬病のウイルスを持つ犬などにかまれないとは限らない。だが、事前にワクチン接種を受ける人は、ほとんどいない。狂犬病の危険性や万一の対応を十分知らせることが大事だ。

規制が強化されるとはいえ、欧米と比べると、輸入動物の検疫体制は、まだ甘い。狂犬病をもたらすのは犬だけではないのに、検疫対象とされている動物は少ない。多くの野生動物がフリーパスで輸入されている現状を、監督官庁は早急に改めるべきだ。

今年一月には、日本で七十九年ぶりに鳥インフルエンザが発生した。狂犬病も再発生の危険性は常にある。油断と無知こそ最大の敵、と心したい。（2004/8/16 読売新聞）



#### 編集後記

この数年の世界的な気象変化の故でしょうか、蚊の異常発生につれて1998年以来の規模でデング熱が、特に東南アジアで、暴れているようです。WHOのSEARO（東南アジア地域局）は最近デング対策の緊急警告を出しています。一方直ぐ近くの東アジア大陸部では一度消えたトリインフルエンザ“ A/H5N1 ” が春から再登場し暴れ出しました。養鶏場は大変です。UNのFAO（食糧農業機構）は東南アジアNet Work構成を提唱しています。このウイルス型はヒトに感染することがあるので目が離せません。

海外は現在でも感染症横行ですが、本号では特異な問題・移植と狂犬病・を取り上げました。狂犬病は我が国に無い（筈の）感染症ですが、それだけに勉強の機会を大事にすべき、ではないでしょうか。このウイルスがあらゆる組織に入り込んでいるのは、意外であり慄然とさせられます。

編集委員（万年和明、三舟求真、大友信也）

本誌のバックナンバーは下記のホームページで読むことができます  
<http://www.med.oita-u.ac.jp/infectnet/world.html>