

人類と感染症との闘い

—「得体の知れないものへの怯え」から「知れて安心」へ— (続)

第 4 回 「狂犬病 — パスツールがワクチン開発」

かとう しげ たか
加藤 茂 孝
Shigetaka KATOW

要 約

狂犬病ウイルスは、もともとはコウモリが持っていたウイルスと考えられている。パスツールが開発したワクチンで、感染予防と発症予防が可能になった。現在のワクチンは副反応の少ない組織培養ワクチンになっている。根絶には地理的条件が大きく影響し、狂犬病フリーの国は少ない。

I. 鉄格子の病室

それは衝撃的な光景だった。2007 年 2 月、インド西ベンガル州立感染症病院（在、コルカタ）。体育館のように広い病室の裸電球の下に裸の鉄製ベッドが並んでいた。患者達は持ち寄った布をベッドに敷いたり、体に羽織ったりしていた。破傷風、コレラ、炭疽など名前は知っているが、実際の患者を見るのは初めてという病気ばかりであった。それだけで既に衝撃的であったが、より強い衝撃は最奥に鉄格子のはまった病室にあった。その中で、少年が両手両足をひもでベッドに縛りつけられていた。

案内のインド人医師が話す。

「狂犬病 (rabies) だ」

私は、「どうして犬に咬まれた時に、ワクチンを打たなかったのか？」

「母親が無知で、ワクチンを打つことを知らなかった。母親は字が読めない」

狂犬病は、犬に咬まれてからワクチンを打っても発症を予防出来る感染症である。しかし、一旦発症してからでは最早効果は全くない。2 週間程度で死に至る。医師は、団扇で患者に風を送って見せた。患者は風をよけ、とてもつらそうな表情を見せた。水を恐れる恐水症状 (hydrophobia) とともに、よく知られている恐風症状 (aerophobia) であった。風が狂犬病ウイルスが侵入した知覚神経を刺激し、強い不快感を引き起こす。

この病院の狂犬病の入院患者数は年間 100 - 300 人ほどであったが、転帰はすべて死亡。つまり、入院患者数と死亡者数が完全に一致し、致死率 100% であった。既に日本からは 1956 年以来、犬、人共に発生が無くなっていた病気である。ワクチンで発症を阻止できる病気により 1 病院だけでまだ年間 100 - 300 人も死亡者が出ている (表 1)。この事実

表 1 インド西ベンガル州立感染症病院の入院および死亡患者数

| 年 | 1988 | | 1989 | | 1990 | | 2005 | | 2006 | |
|--------|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|
| | 入院患者数 | 死亡者 |
| 下痢症 | 16,160 | 731 | 14,428 | 658 | 16,639 | 854 | 20,742 | 167 | 19,347 | 164 |
| ジフテリア | 2,793 | 173 | 3,406 | 206 | 3,076 | 132 | 221 | 30 | 355 | 25 |
| 破傷風 | 1,061 | 347 | 914 | 308 | 811 | 293 | 237 | 53 | 210 | 59 |
| 新生児破傷風 | 201 | 176 | 168 | 139 | 247 | 169 | 17 | 8 | 15 | 7 |
| 髄膜炎 | 1,795 | 549 | 1,913 | 676 | 2,242 | 653 | 341 | 104 | 237 | 43 |
| 脳炎 | 43 | 29 | 19 | 16 | 78 | 22 | 113 | 59 | 74 | 27 |
| 麻疹 | 335 | 51 | 112 | 20 | 257 | 30 | 180 | 11 | 261 | 10 |
| 水痘 | 147 | 21 | 87 | 11 | 146 | 13 | 223 | 12 | 322 | 23 |
| 狂犬病 | 320 | 320 | 264 | 264 | 254 | 254 | 106 | 106 | 106 | 106 |

原因から抜粋して作成 (加藤茂孝)

独立行政法人 理化学研究所
新興・再興感染症研究ネットワーク推進センター
〒101-0051 千代田区神田神保町 1-101
神保町 101ビル 8階

RIKEN
Center of Research Network for Infectious Diseases
(Jimbocho 101 Bldg. 8th fl. 1-101 Kandajimbo-cho, Chiyoda-ku, Tokyo)

を知った衝撃は、鉄格子のなかで縛られていた少年の姿と共に今も消えない。

同じ年同じ月に訪れたフィリピンでも狂犬病の病室には鉄格子がはまっていた。中には目がくりくりと大きくて可愛い少女がベッドで寝ており、付き添いの母親が共に入っていた。フィリピン人医師が問いかけると、母親は涙ぐみながら「破傷風と診断され、抗血清を注射した。狂犬病ワクチンは高いから打たなかった」と答えた。その答えもまた、衝撃であった。この病院の玄関には、犬に咬まれた後のワクチン接種を求めて数十人が列を作っていた。

狂犬病の病室は、どこの国でも鉄格子がはまっていた(図1)。

II. 世界の現状

WHOによれば、世界で毎年狂犬病で6万人が死亡し、1500万人が暴露、つまり犬などに咬まれた後でワクチンを受けている。死亡者は1日当たり換算すれば150人である。患者の40%は15歳未満。死

亡の95%はアジア・アフリカに集中している。

狂犬病がない国(清浄国)は、日本、オーストラリア、ニュージーランド、英国、ノルウェーなどの島国と半島の国であり、世界的にはまだまだ数は少ない(図2)。その国が置かれている地理的特徴により、野犬を含めて犬の免疫が容易にできるか否かで清浄国かどうか分かれている。



(加藤茂孝 2007年)

図1 マニラ 熱帯医学研究所の病院
狂犬病専用病室

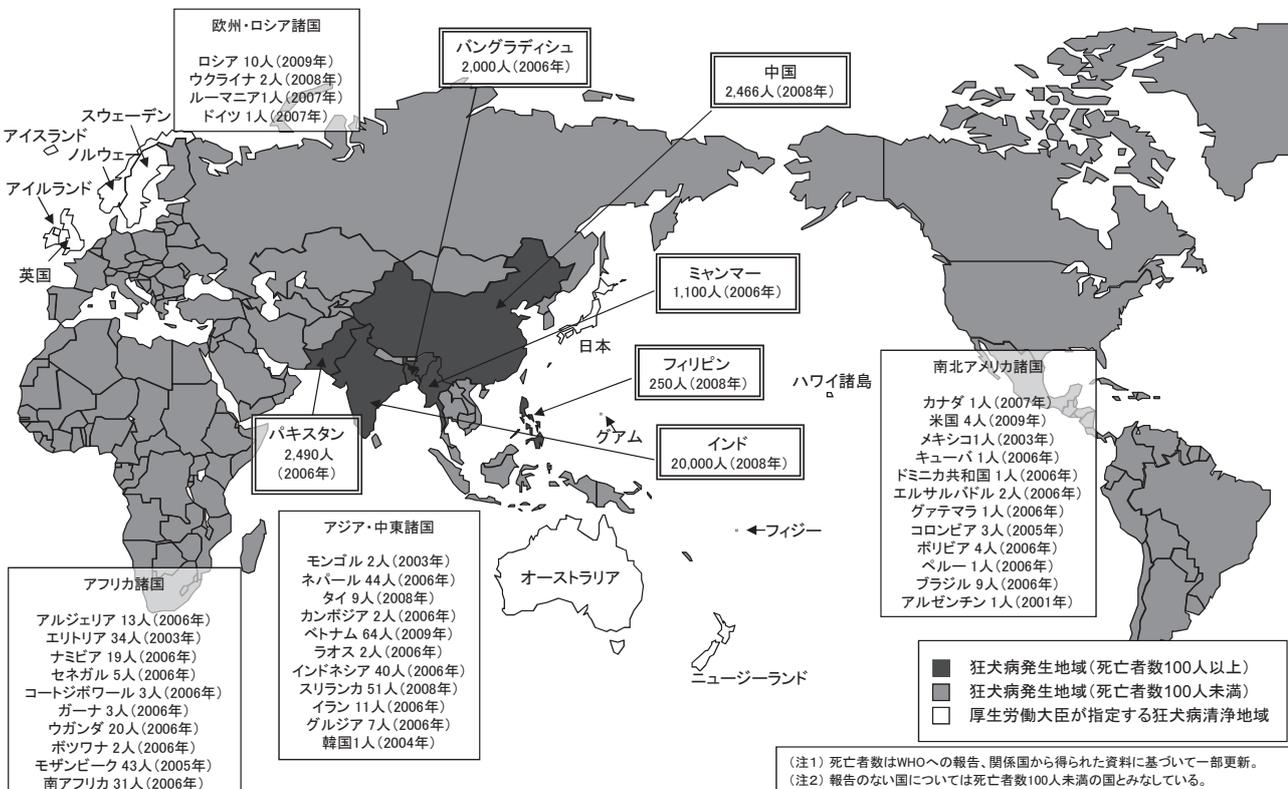


図2 狂犬病の発生状況

Ⅲ. いつから存在していたのか？

1. 古代の記録

古代バビロニアのハムラビ (Hammurabi) 王の法典には、この病気の記載がある。王の在位は1792 - 1750年 BC。もちろん病気そのものはこれ以前から存在したと思われる。

ギリシャのアリストテレス (Aristoteles, 384 - 322年 BC) も動物の咬傷による動物や人への感染を記載している。ローマのケルスス (Aulus Cornelius Celsus, 25 - 50年 BC 頃) は、“De Medicina” (医学論) の中で恐水病 hydrophobia と命名し、発症予防には咬傷部を焼くことを提唱している。

2. 日本の記録

養老律令 (717年) に、狂犬 (たぶれいぬ) を殺処分する規定があるのが、日本での最初の記録である。しかも、これは和名であるので、単なる中国の法令から借用した記載ではなく何らかの流行が日本にあった可能性が高い。

日本最初の医学書である丹波康頼の「医心方」(984年) に、癩 (てん) 犬・風犬という中国由来の病名記載はあるが、その当時の流行の有無は不明である。

江戸時代に犬公方と呼ばれた徳川綱吉が出した通称「生類憐みの令」(1692年) の中には、「狂犬つなぎをかざる所は曲 (くせ) 事たるべし」という狂犬の繋留義務が記載されている。しかし、10万匹以上の野犬が収容されていたが、狂犬病のような病気の発生の記録はない*1。

3. 日本における大流行

江戸時代の1732年に長崎に輸入された狂犬病が全国に伝播したのが、国内大流行の最初の確実な記録である*2。この時は1732年長崎、同年に広島、吉備 (岡山県)、播磨 (兵庫県) (この3地域へは陸上ではなく、長崎から瀬戸内海の船便によって持ち込まれた可能性が高い)、1733年大分、そして1736年に江戸に到達している。つまり、長崎から江戸まで4年かかっている。ついで、1742年酒田 (山形県)、1750年庄内 (山形県)、1754年村松 (新潟県)、1761

年下北半島 (青森県)、1808年新発田 (新潟県) まで到達している。感染犬の移動による伝播と思われる、列車、自動車や飛行機のような高速移動装置のない当時の伝播状況が分かる。日本海側への伝播はおそらく船によるものである。

Ⅳ. 狂犬病の発生機序

1. 初期の成果

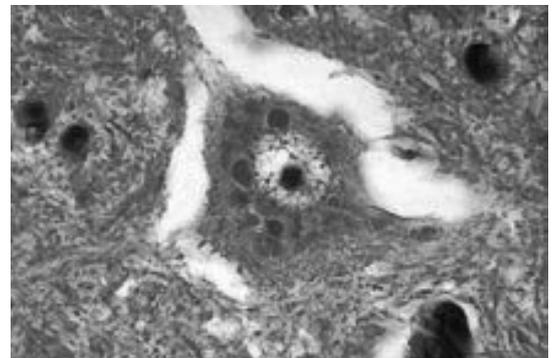
17 - 19世紀に亘って世界各地で発生が続いていた。その間の近代医学の発達とともに次第にその発生機序が明らかにされて行った。

1804年、ツインケ (Zinke) はウイルスが犬の唾液で感染することを確認した。1826年、デュバウーはウイルスは咬傷部位から神経系に伝わり、中枢神経で保有されていると説明した。

1903年にはネグリ (Adelchi Negri, 1876 - 1912年、イタリア) が狂犬病動物の神経細胞内に狂犬病に特異的なネグリ小体を発見した (図3*3)。このネグリ小体の検出により、感染診断が飛躍的に進んだ。この小体の実態は後にウイルスの構成タンパクであるヌクレオカプシドの集合体であることが分かった。それまでの診断は、犬の脳材料をウサギに接種して発症するか否かで判定する大変時間のかかる方法であった。

2. アセチルコリンレセプターから侵入

狂犬病ウイルスは、感染動物 (もちろん犬が多い) が咬んだ傷口から感染する。感染動物の唾液にはウ



(CDC)

図3 ネグリ小体が形成された神経細胞のHE染色像
中央の明るい円形部分は神経細胞の核で、周囲の細胞質に好酸性のネグリ小体 (黒灰色で球形) が散在している

*1 坂本勇：日本獣医師学雑誌21号, (1986)。

*2 唐仁原景昭：わが国における犬の狂犬病の流行と防疫の歴史。日本獣医史学会 39号, (2002)。

*3 http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rabies_encephalitis_Negri_bodies_PHIL_3377_lores.jpg

ウイルスが含まれており、唾液から咬まれた動物や人に感染する。その咬まれた部位でウイルスは局所的に増え、そのウイルスが神経と筋肉の接合部のアセチルコリンレセプターから神経細胞に侵入する。つまりアセチルコリンレセプターがウイルスのレセプターとして働いている。咬まれた局所の神経から次第に増殖伝播して行き、脳の神経細胞で増殖する。そして神経症状が出た時点が、狂犬病の発症である。一旦発症すれば、後述のウィスコンシンプロトコルによる小数の治療回復例を例外として全員死に至る。

V. ワクチン開発とパスツールが助けた少年

1831年に狼が東フランスの村で人々を襲い、8人が死亡。噛まれた人への手当は、ケルススが提案していた咬傷部の焼灼(しょうしゃく)であった。皮なめし業者の8才の息子はその人たちが焼印を押される時の恐ろしい悲鳴を聞いていた。この少年こそが後の微生物学者ルイ・パスツール(Louis Pasteur, 1822-1895年)であった。

狂犬病研究における最大の功績は、パスツールによる狂犬病ワクチンの開発である。1885年6月6日に、狂犬に咬まれた9歳のジョセフ・マイスター(Joseph Meister)にそのワクチンを11日間接種し、マイスターは発症を免れている。これが成功第1例である。近年明らかにされたが、マイスター以前に

試作ワクチンの接種が2例行われていた。1例は狂犬病ではなかったかもしれないが、他の1例は死亡。これらの治療は動物実験の基礎がない段階で人体に応用された。しかし、当時すでに、治療実験と非倫理的な人体実験の区別は明確にされており、恩恵を与えることを期待して行われた治療実験は受け入れられていた*4。

4カ月後の10月16日にパスツールの故郷の近くの村の村長から手紙が届いた。そこには2日前に狂犬に木靴で立ち向かってなぐり殺し、仲間の5人の少年を救い、自分は深い傷を受けた15才の羊飼いのジュピエ(Jean-Baptiste Jupille)のことが書かれていた。パスツールは翌日から彼へのワクチン接種を始め、彼は助かった。パスツール研究所の正門の横には、ジュピエが犬を踏みつけている銅像がある(図4)。

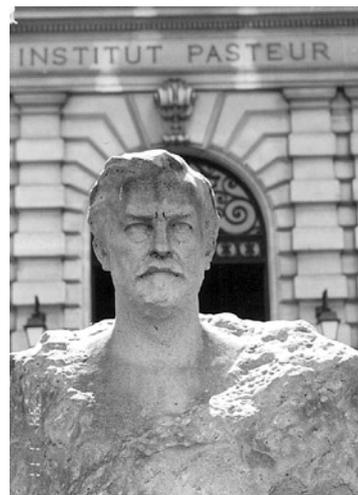
1885年10月26日フランス科学アカデミーに狂犬病ワクチン完成の論文を発表して、パスツールの名前は全世界に知れ渡った。この狂犬病ワクチンの成功がきっかけとなり、1887年、パリにパスツール研究所が創設された(図5)。つまり、今も続くパスツール研究所は、狂犬病の研究から始まっている。

1940年、パリに侵攻してきたナチスドイツ軍はパスツール研究所の門衛に、地下にあるパスツールの墓所を開けるよう命じた。このとき門衛は命を拒絶し、自ら命を断つたと伝えられている。この門



(Agence Meurisse)

図4 自分をモデルにした彫刻の脇に立つジャン・バプティスト・ジュピエ 1913年



(加藤茂孝 1999年)

図5 パスツール研究所とパスツールの胸像

*4 Gerald L. Geison The Private Science of Louis Pasteur (山内一也 人獣共通感染症 第36回 4/18/96解説)
http://www.jsvetsci.jp/05_byouki/prion/pf36.html <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/btv1b90433575/>

衛こそ55年前、パスツールに救われた、かつてのマイスター少年であった。しかし、その真相は彼はナチスが来る前に失望のあまり自殺したという事である*5。

パスツールがマイスターやジュピエに投与したワクチンは、最初、2週間乾燥させた感染ウサギの脊髓乳剤（おそらく不活化されていた）から始められ、徐々に短期間乾燥のものに変え、最後は1日乾燥のもの（生きたウイルスが残る）であった。これは不活化ワクチンでも弱毒生ワクチンでもなかったと考えられる。従って、パスツールの時代にすでに、このワクチンで強い麻痺が残ったり、死亡者はかなりいて、ワクチン反対者から批判されていた。実際に、1909年のまとめでは、131,579名が治療を受け、549名が死亡（死亡率0.4%）。また、1886年-1937年の世界各地のパスツール研究所での接種成績では、54,448名に接種し151名が死亡（死亡率0.3%）*6。発症すれば死亡率100%の病気が、多少の死亡者はあるとはいえ、これだけ多くを助けたのはこのワクチンの画期的な成果である。

パスツールは予め免疫をつけてその感染を防ぐことをVaccinationと呼び、現在のVaccineの語源になっている。この語は、天然痘の項目で述べたように、Vaccaは牝牛のラテン語名であり、牛痘接種による種痘法を開発した先輩のジェンナーの功績をたたえて命名されたものである（連載第2回「天然痘」参照）。また、パスツールの命日である9月28日は現在、世界狂犬病の日（World Rabies Day）になっている。

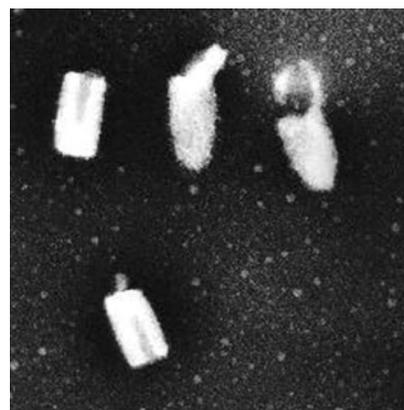
Ⅵ. ウイルス

電子顕微鏡で見たウイルスの形は砲弾型という珍しい形をしており（図6*7）、ラブドウイルス科（Rhabdoviridae）に含まれる。ラブドは棍棒状と言う形態から付けられた名称である。遺伝子は1本鎖のRNA。

Ⅶ. コウモリなどにもいる

狂犬病ウイルスはラブドウイルス科のリッサウイルス属（Lyssavirus）に含まれる。

rabiesの語源は、ラテン語のrabere（狂犬病）や



（国立感染症研究所ホームページより引用）

図6 狂犬病ウイルス

rabidus（狂っている）から来ている。

lyssaはギリシャ語由来で狂犬病を意味する。綴りが似ているギリシャ語にlyttaがあり、これは人にもあるが、肉食獣の舌の裏面中央に走る線で虫のような形状の筋繊維をさす。その線を切除するとその犬は狂犬病に罹らないと大プリニウス（Gaius Plinius Secundus, 22/23-79年）が「博物誌」で述べているが、実際には、狂犬病感染とは無関係である。狂犬病が犬の唾液から感染するらしいことの経験的知識はアリストテレス以来古くから知られていた。

リッサウイルスは、遺伝子解析、血清型の分析から、7つの遺伝子型（Genotype）に分類されている。

1. 遺伝子型1（狂犬病ウイルス：*Rabies virus*）
2. (ラゴスコウモリウイルス：*Lagos bat virus*)
3. (モコラウイルス：*Mokola virus*)
4. (ドゥベンヘイジウイルス：*Duvenhage virus*)
5. (ヨーロッパコウモリリッサウイルス1：*European bat lyssavirus type 1*；*EBL1*)
6. (ヨーロッパコウモリリッサウイルス2：*European bat lyssavirus type 2*；*EBL2*)
7. (オーストラリアコウモリリッサウイルス：*Australian bat lyssavirus*；*ABL*)

遺伝子型1型が従来知られていた狂犬病ウイルスで、遺伝子型2型のラゴスコウモリウイルス以外のリッサウイルスは、ヒトに狂犬病様の脳炎を起こす。つまり、狂犬病ウイルスは、もともとコウモリのウイルスであった。

*5 森下薫「ある医学史の周辺」日本新薬KK（1972）。

*6 山内一也、三瀬勝利「ワクチン学」岩波書店、（2014）。

*7 国立感染症研究所ホームページ http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k03/k03_18/kansen_03.jpg

VIII. 治療の試み

1. ウィスコンシン法

狂犬病は一旦発症したら、100%死亡する。これを感染前や感染早期の発症前に防ぐのが狂犬病ワクチンである。では、発症してから防ぐことは全く出来ないのか？その課題に挑戦し成功した報告がある。

実施された場所の州名からウィスコンシンプロトコル (Wisconsin protocol)、または地名をとってミルウォーキープロトコル (Milwaukee protocol) と呼ばれている方法である。この方法は、患者を化学的に昏睡状態に導き、抗ウイルス薬のリバビリンを投与する。ジーナ・ギーズ (Jeanna Giese) の治療を成功させたロドニー・ウィロビー・ジュニア (Rodney Willoughby, Jr.) が開発・命名した*⁸。

ギーズが一命を取り留めた理由については、未だ結論が出ていない。(1) 処置が有効であったように見える一方、(2) 彼女はコウモリから感染したので、特に弱毒のウイルスに感染したのかもしれない、あるいは、(3) 彼女が咬まれた部位 (手の指) が脳から離れていたために、彼女の並外れて強い免疫系がウイルスと闘うための時間を充分確保できたのかもしれない。入院時、彼女の身体からウイルスは発見されず、抗体だけが検出された。また、咬んだコウモリを捕獲・検査することはできなかった。

ギーズの治療計画は、その後改訂された (第2バージョンはリバビリンの投与を省略している)。最初のプロトコルの下で治療を受けた25人の患者のうち2人が生存。さらに、改訂されたプロトコルの下で10人の患者が治療を受け、2人が生存した*⁹。

また、カリフォルニア州ウィロウ・クリークに住むプレシャス・レノルズ (Precious Reynolds) という8才の女児は2011年4月に罹患したが、5月中旬まで治療を受けずにいたところ、インフルエンザに似た重い症状を呈した。プレシャスは抗ウイルス薬を投与され、薬物による昏睡状態に置かれた。彼女は集中治療2週間の後、一般小児病棟へと移された*¹⁰。

ウィスコンシン法による治癒率は6/37 (16.2%) である。

IX. 近藤ワクチン

治療後の患者に麻痺が出る副反応や時には死亡者も出ることから、感染ウサギの乾燥脊髓乳剤を用いたパスツールワクチンから、ウイルスを感染させた動物の脳乳剤をホルマリンで不活化した動物由来ワクチンに切り替わった。ヤギ脳由来のセンプル型 (David Semple, 1856 - 1937年、英国) のワクチンが良く知られている。これは、センプル (David Semple, 1856 - 1937年、英国) が開発したのでこの名が付けられている。すばらしい方法と賞賛され、急速にこのワクチンに代えられていった*¹¹。

しかし、センプル型ワクチンも脳のエリントンパクを含むことから、神経線維の脱髄を引き起こすEAE (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis; 実験的自己免疫性脳脊髄炎) が起きることがあり、その後、更にエリントンパクを含まないニワトリ胚細胞を用いた組織培養ワクチンに切り替わった。

このニワトリ胚細胞を用いた組織培養ワクチン (PCEC : purified chick embryo cell vaccine) を1980年に開発した近藤昭 (元、国立予防衛生研究所、現在名: 国立感染症研究所。図7) の名前をとって、日本では「近藤ワクチン」と呼ばれることがある。近藤昭は在職中に急性肺炎で死亡。私は、通夜に伺ったが、その急逝が惜しまれる。

ほかに、ヒト二倍体細胞ワクチン、VERO細胞ワクチン (PVRV : purified Vero cell rabies vaccine)



(近藤信子)

図7 組織培養による狂犬病ワクチンの開発者 近藤 昭

* 8 Rodney E. Willoughby, Jr., "A Cure for Rabies?" *Scientific American*, 256(4)95 April (2007).

* 9 Willoughby RE "Are we getting closer to the treatment of rabies?: medical benchmarks". *Future Virology* (MedScape) 4(6): 563-570. doi: 10.2217/fvl.09.52 (2009).

* 10 UC Davis Children's Hospital patient becomes third person in U.S. to survive rabies". UC Davis Medical Center. 3 May (2012).

* 11 P. Chakrabati : Living versus dead. *Bull. Hist. Med.* Fall : 387-423, (2010).

がある。これらの組織培養ワクチンは不活化ワクチンであり、かつ EAE を起こさないワクチンである。

現在の不活化ワクチンの発症予防効果は、咬まれた部位でウイルスが増えている間に、ワクチン接種により作られた抗体がウイルスを中和して、ウイルスが神経に伝播するのを防ぐからであると推測されている。

X. 注意！犬は足で蹴飛ばせ

狂犬病の蔓延している国へ旅行する場合の注意がある。

- 1) 蔓延している多くの国では、飼い犬、野良犬を問わず、放し飼いがほとんどである (図 8)。熱帯の暑い国が多く、犬も日中は暑くて日陰で寝ており、吠える犬は少ない。従って、変な行動をしている犬は意外にわかり易い。まずは、変な行動の犬には近づかないこと。変でなくともイヌの前を横切らないで、必ず後ろを通ること。
- 2) 万一、犬が襲ってきたら、絶対に手では防がない。脳に近い場所を咬まれた時ほど早く狂犬病は発症する。従って脳に1番遠い「足」で蹴飛ばせ。万一咬まれてもウイルスが脳へ行くまでの時間稼ぎが出来る。「足で蹴飛ばせ」は、大谷(おおや)明(元、国立感染症研究所長)から、狂犬病が話題になる度にいつも聞かされていた教訓である。
- 3) 気を付けたいのは子犬である。つい、可愛いから近づき撫でたくなる。子犬がまさか狂犬病とは誰も思わず油断する。その子犬が発症前の潜伏期でまだ無症状であった時に、咬まれて狂犬病になった例が多い。つまり、子犬が咬んだのを、じゃれて噛んだのだと全く気にしないで放置して発症した例である。



(加藤茂孝 2007年)

図 8 路上の犬 (インド コルカタ)

- 4) どんな年齢の犬でも、どんなに軽く咬まれた場合でも、噛まれたら狂犬病を疑い直ぐにワクチンを接種すること。日本大使館へ駆け込めば、医務官のいる大使館では必ずワクチンを保管している。また、医務官がいなくてもワクチン接種に適切な病院を紹介してくれる。
- 5) 狂犬病が存在している国では、狂犬病ウイルスを持っているのは犬だけとは限らない。フィリピンやベトナムなどで猫に咬まれて狂犬病になった例がある。2007年2月、マニラで会ったフィリピンに派遣されていた私の友人の会社員は猫に咬まれたので直ちに狂犬病ワクチンを接種したと言っていた。実際にフィリピンから猫に噛まれて狂犬病になり死亡した報告がある。その他、前述のようにコウモリ、アライグマ、ビーバーなど、動物に咬まれたらまず狂犬病を疑う。

XI. 犬の免疫こそ最大の効果

犬に狂犬病ワクチンを接種して、犬をウイルスフリーにする対策が狂犬病の最良の対策である。

犬用のワクチンは1916年北里研究所の梅野信吉が実用化した。これはパスツール型のワクチンを石炭酸で不活化したものであった。日本では1951年に、このワクチンは犬用のセンプル型ワクチンに切り替えられた*6。

日本では犬から感染した狂犬病しか存在しないので犬への免疫が極めて有効であった。犬以外の感染動物のいる米国などの国でも、ほとんどは犬からの感染なので、犬の免疫は重要である。米国では犬由来の狂犬病の根絶を宣言している(2007年9月7日発表)。従って、現在の米国の狂犬病は犬ではなくコウモリやアライグマなどの野生動物に咬まれて起きたものである。

しかし、世界的には狂犬病の根絶は困難を極めている。相手が犬であること、飼い主に狂犬病への関心が乏しいこと、狂犬病ワクチンの接種に費用が掛かること、地理的な限界(島国などのように犬の移動がまず起こらない国では根絶は可能であるが、陸続きの国では難しい、犬や感染した動物には国境がない)からである。

これとは別に、1986年のタイで初めて知った狂犬病の現実がある。野犬の対策を公衆衛生省の役人

に尋ねたところ、「野犬狩りはやっているがなかなか効果が出ない。捕獲された犬を留置していると、いつの間にか職員や住民が檻から解き放ってしまう」という。捕獲した犬が殺処分されるのを知っているから、生命を尊重する仏教徒である国民が殺処分を免れさせるからである。犬の捕獲とその解放はたちごとである。

J-GRID (Japan Initiative for Global Research Network on Infectious Diseases 感染症研究国際ネットワーク推進プログラム) の東北大学・フィリピン拠点では、フィリピンにおける動物の狂犬病ウイルスの遺伝子系統樹解析から、同一のウイルスは限られた地域内で伝播していること、また伝播の範囲を決定する因子として海や山、半島といった地理的要因が重要であることを示した^{*12}。つまり、狂犬病ウイルスは海や山を飛び越えて広がりにくいので、その島（あるいは地域）ごとの犬に免疫をつけて行けばその地域の狂犬病の根絶は可能であるという報告を出している^{*13}。こうしたワクチン戦略をより多くの地域に広げていけば、フィリピンからの狂犬病排除は原理的には可能である。残るのは費用の捻出と政府の根絶への熱意である。

XII. 輸入感染症

2006年フィリピンから2例の日本への輸入症例があった。いずれも最初は頭痛、気分が良くない、活動力減退などから両例とも風邪と診断され風邪薬を処方されている。神経症状が出て、初めてウイルス遺伝子の検出が国立感染症研究所で行われて狂犬病と診断された。共に死亡。問診で犬に咬まれたことが判明したのは1例で、他の1例は本人ではなく、家族から犬に咬まれたと聞いたことがあるという伝聞証拠が得られている。いずれも狂犬病の可能性を患者は全く認識していなかった。根絶された国での狂犬病の診断の難しさである。第1、狂犬病を見たことがあるとか、診断したことのある医師は最早日本には存在しない。

輸入感染症が増加している日本にあっては、狂犬病を含めて臨床現場で患者の渡航歴を聞くことの重要性が増している。

XIII. [犬→人] 以外の感染経路

1. 角膜移植

1986年、タイのマヒドン (Mahidol) 大学シリラート (Siriraj) 医学部の Prasert Thongcharoen 教授との会話から出てきた話がある。角膜移植でレシピエントに狂犬病が発症した例がタイから報告されていることに関して、私は尋ねた「どうして狂犬病患者から移植したのですか?」「ドナーには典型的な症状がなく、狂犬病とは診断されなかった」

過去、5か国8名の角膜移植者に狂犬病の伝播が起こり死亡している。

2. 臓器移植

2004年6月30日に米国CDC (Centers for Disease Control and Prevention、疾病対策センター)は、臓器移植後に原因不明の脳炎で死亡した3人のレシピエントが、狂犬病であったことを報告した^{*14}。ドナーは微熱を伴う精神状態の変化によりテキサス州の医療機関を受診し、くも膜下出血と診断され、48時間後に脳ヘルニアで死亡した。ドナー適格者検査では移植禁忌事項は認められず、テキサス州ダラスのベイラー大学メディカルセンター (BUMC) で肝、両腎 (ともに5月4日)、および肺が4人のレシピエントに移植された。肺を移植されたレシピエントは術中の合併症で死亡。他の3人のレシピエントは移植後5～12日後に退院したが、術後21～27日に再入院し、その後急激な神経症状の悪化で死亡。3人のレシピエントから得られた脳組織の病理学的検査で、ネグリ小体様の封入体が確認され (図3)、また、直接蛍光抗体法でウイルス抗原が検出された。抗原検査では、コウモリ由来の狂犬病ウイルス変異体であることが判明した。さかのぼってドナーの血液にウイルス抗体が検出され、ドナーからの感染であったと思われる。コウモリからの感染では、症状が軽い可能性があり、死亡当時ドナーは狂犬病と疑われていなかった。

また、メリーランド州の男性はフロリダ州のドナーから腎臓1個をもらい、その18か月後の2013

* 12 Saito M et al.: Genetic diversity and geographic distribution of genetically distinct rabies viruses in the Philippines. PLoS Negl Trop Dis. 7(4):e2144. doi:10.1371/(2013).

* 13 Tohma K et al.: Phylogeographic analysis of rabies viruses in the Philippines. Infect Genet Evol. doi:10.1016/j.meegid.2014.01.026(2014).

* 14 CDC, MMWR, 53, No.26 586-589 & No.27 615-616(2004).

年2月に死亡。ドナーは20歳の空軍の整備工で、腹痛と吐き気で空軍署に行き、民間の病院に転院し、脳炎と診断されたが、狂犬病の検査は行われていない。その後ドナーは2011年9月に死亡。そして心臓、肝臓、腎臓をメリーランド州、フロリダ州、ジョージア州、イリノイ州の移植者に提供していた。メリーランド州以外のレシピエントは全員ワクチン接種を受けて、狂犬病の症状は出なかった^{*15}。ドナーに感染したウイルスはアライグマ由来であったことが遺伝子配列から確認されている。

これ以外に臓器移植で狂犬病になった例がドイツで1例ある。

3. 肉食

中国で2007年には狂犬病だと確認された患者は3302人。

「犬が人を噛んでもニュースにならないが、人が犬を噛めばニュースになる」という諺があるが、中国を中心としてアジアでは肉食による狂犬病で死ぬことがしばしばある。それは、犬に噛み付かれるためではなく、人間が犬に噛み付く（食べる）ためである。実際に中国は1年間で1800万～8000万匹の犬を食べている。肉は十分に加熱すれば狂犬病ウイルスは不活化されて感染力を失うが、屠殺過程で、

狂犬に咬まれるか、その唾液や神経組織が眼粘膜や皮膚の小さな傷口から入って感染することがある。

ベトナムでは「狂犬病死亡者の70%が犬による咬傷であったが、30%が屠殺（とさつ）や屠殺場で感染していた」^{*16}。猫の屠殺の際の感染例もあった。

アジアで狂犬病のため毎年概算3万人以上が死亡している。しかもとりわけ中国とベトナムの患者数は多い（図2）。

4. 狂犬病患者は人を咬むか？

最近、狂犬病患者が暴れて人を咬んだ例がインドで2例^{*17,18}、コンゴ民主共和国で1例報告されている^{*19}。インドの例では咬まれた1人が発症死亡している。

かつてそういう事件が時々あって、その経験が引き継がれて、狂犬病といえば鉄格子をはめた病室に収容する（図1）ということになったのであろう。

（文中敬称を略させていただきました）

謝 辞

貴重なコメントを戴いた下記の方々に深謝します。伊東孝之、井上栄、牛田美幸、齊藤麻理子、杉山誠、大保京子、源宣之、山内一也（50音順、敬称略）

* 15 Voral NM et al.: Raccoon rabies virus variant transmission through solid organ transplantation. *Journal of the American Medical Association*, 310(4): 398-407 (2013).

* 16 <http://www.promedmail.org/direct.php?id=20130222.1555677>

* 17 Rabies-India: (Madhya Pradesh): Canine, Human-to-Human Transmission Suspected. *ProMED* Fri 5 Jul (2013).

* 18 Rabies-India (07): (PB) canine, human-to-human transmission susp. <http://www.promedmail.org/direct.php?id=20130708.1813278>

* 19 Rabies-Congo DR: (SK) human-to-human transmission. <http://www.promedmail.org/direct.php?id=20131007.1988807>