

- [著者] Centers for Disease Control (CDC).
 [表題] Human rabies--Alabama, Tennessee, and Texas, 1994.
 [雑誌] MMWR 1995 ; 44 : 269-72.
- [著者] Centers for Disease Control (CDC).
 [表題] Human rabies--Washington, 1995.
 [雑誌] MMWR 1995 ; 44 : 625-7.
- [著者] Centers for Disease Control (CDC).
 [表題] Human rabies--Connecticut, 1995.
 [雑誌] MMWR 1996 ; 45 : 207-9.
- [著者] Centers for Disease Control (CDC).
 [表題] Mass treatment of humans exposed to rabies--New Hampshire, 1994.
 [雑誌] MMWR 1995 ; 44 : 484-6.
- [著者] Centers for Disease Control (CDC).
 [表題] nimal rabies--South Dakota, 1995.
 [雑誌] MMWR 1996 ; 45 : 164-6.
- 1994 年
- [著者] Omezzine A, Hmouda H, Jemni L.
 [表題] Spontaneous pneumomediastinum : an exceptional complication of rabies.
 [雑誌] Clin Infect Dis. 1994 ; 18 : 663-4.
- [著者] Centers for Disease Control (CDC).
 [表題] Human rabies--Texas and California, 1993.
 [雑誌] MMWR 1994 ; 43 : 93-6.
- [著者] Centers for Disease Control (CDC).
 [表題] Raccoon rabies epizootic--United States, 1993.
 [雑誌] MMWR 1994 ; 43 : 269-73.
- 1993 年
- [著者] Centers for Disease Control (CDC).
 [表題] Human rabies--New York, 1993.
 [雑誌] MMWR1993 ; 42 : 799, 806.
- 1992 年
- [著者] No author
 [表題] Rabies. Two cases of imported rabies in France.
 [雑誌] Wkly Epidemiol Rec. 1992 Nov 27 ; 67(48) : 361-2.
- 1991 年
- [著者] Centers for Disease Control (CDC).
 [表題] Human rabies--Texas, 1990.
 [雑誌] MMWR 1991 ; 40 : 132-3.
- [著者] Tariq WU, Shafi MS, Jamal S, Ahmad M.
 [表題] Rabies in man handling infected calf.
 [雑誌] Lancet. 1991 ; 337 : 1224.
- [著者] Centers for Disease Control (CDC).
 [表題] Human rabies--Texas, Arkansas, and Georgia, 1991.
 [雑誌] MMWR 1991 ; 40 : 765-9.
- 1989 年
- [著者] Wilde H, Choomkasien P, Hemachudha T, Supich C, Chutivongse S.
 [表題] Failure of rabies postexposure treatment in Thailand.
 [雑誌] Vaccine 1989 ; 7 : 49-52
- [著者] Centers for Disease Control (CDC).
 [表題] Human rabies--Oregon, 1989.
 [雑誌] MMWR 1989 ; 38(19) : 335-7.
- 1988 年
- [著者] Centers for Disease Control (CDC).
 [表題] Human rabies--California, 1987.
 [雑誌] MMWR 1988 ; 37 : 305-8.
- [著者] Gode GR, Bhide NK.

[表題] Two rabies deaths after corneal grafts from one donor.

[雜誌] Lancet. 1988 Oct 1 ; 2(8614) : 791.

1987 年

[著者] Webster WA, Casey GA, Charlton KM, Sayson RC, McLaughlin B, Noble MA.

[表題] A case of human rabies in western Canada.

[雜誌] Can J Public Health. 1987 Nov-Dec ; 78 : 412-3, 1987 年

[著者] Shill M, Baynes RD, Miller SD.

[表題] Fatal rabies encephalitis despite appropriate post-exposure prophylaxis. A case report.

[雜誌] N Engl J Med. 1987 ; 316 : 1257-8.

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human rabies despite treatment with rabies immune globulin and human diploid cell rabies vaccine--Thailand.

[雜誌] MMWR 1987 ; 36 : 759-60, 765.

1985 年

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human rabies acquired outside the United States.

[雜誌] MMWR 1985 ; 34 : 235-6.

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human rabies diagnosed 2 months postmortem--Texas.

[雜誌] MMWR 1985 ; 34 : 700, 705-7.

1984 年

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human rabies--Texas.

[雜誌] MMWR 1984 ; 33 : 469-70.

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human rabies--Pennsylvania.

[雜誌] MMWR 1984 ; 33 : 633-5.

1983 年

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Imported human rabies.

[雜誌] MMWR 1983 ; 32 : 78-80, 85-6.

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human rabies--Michigan.

[雜誌] MMWR 1983 ; 32 : 159-60.

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human rabies--Kenya.

[雜誌] MMWR 1983 ; 32 : 494-5. 1982 年

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human rabies--Rwanda.

[雜誌] MMWR 1982 Mar ; 31 : 135.

1981 年

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human-to-human transmission of rabies via corneal transplant--Thailand.

[雜誌] MMWR 1981 ; 30 : 473-4.

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human rabies--Oklahoma.

[雜誌] MMWR 1981 ; 30 : 343-4, 349.

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human rabies acquired outside the United States from a dog bite.

[雜誌] MMWR 1981 ; 30 : 537-40.

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）分担研究報告書

我が国における動物由来感染症の感染実態把握に資する研究

ヒト狂犬病の治療に関する研究

主任研究者 高山 直秀（東京都立駒込病院小児科）
分担研究者 菅沼 明彦（東京都立駒込病院感染症科）
研究協力者 柳澤 如樹（東京都立駒込病院感染症科）

研究要旨 狂犬病は、致死的な脳炎をきたす人獣共通感染症であり、発病するとほぼ全例が死に至る。発病後の治療は未だに確立されていないが、近年、新たな治療法を模索する動きがみられる。輸入狂犬病発生の際に、日本国内には、狂犬病の治療、院内感染対策に関する資料が非常に乏しいことが明らかとなった。今年度は狂犬病治療を考える基礎資料として、海外から報告された文献に基づき、狂犬病救命例、治療法、院内感染対策について暫定的にまとめた。これまでに報告された狂犬病発症後の救命例は6例に過ぎない。このうち1例は狂犬病ワクチンや抗狂犬病免疫グロブリン（RIG）の投与を受けず、人工呼吸管理及びケタミン、ミダゾラムなどの投与による強力な鎮静処置を受けた後救命され、社会復帰できた。その後、同様の治療を受けて救命された例はまだない。WHOは狂犬病と確定診断できた患者に対しては苦痛を軽減する処置を中心とした緩和治療を推奨しており、人工呼吸管理などの延命措置はすべきでないとしている。

1：背景

狂犬病は、古代より知られたウイルス性の人獣共通感染症である。神経親和性を有し、末梢神経より侵入し脊髄から脳に至り、脳炎をきたす。感染経路は、感染動物による咬傷が大多数だが、エアロゾル、臓器移植による感染も報告されている。狂犬病は、適切な咬傷部位の処置と、狂犬病ワクチンを用いた曝露後免疫により発症予防が可能である。しかし、ひとたび発症すると、ほぼ全例が死に至る。これまで、種々の治療法が試みられているが、発症後の救命例はわずかにすぎない。

このような現状を踏まえ、治癒をめざす積極的治療が望ましいのか、患者の苦痛緩和・除去を主眼に置く緩和的治療が望ましいのか、現在まで議論が続けられている。

2：狂犬病患者の治療方針

狂犬病患者に対する治療方針として、治癒を目指す積極的治療か、患者の苦痛の軽減・除去に主眼を置く緩和的治療か、現在統一された見解はない。

気管内挿管、人工呼吸器などの集中治療により、狂犬病患者の生存期間延長は認められている。（平均5日から3週間へ延長）また、生存期間の延長により、経過中に様々な合併症の発現が確認されている（1,3,25）。

2003年米国において、人工呼吸管理、抗痙攣薬に加え、特異的治療としてケタミン、リバビリン、アマンタジンを使用して狂犬病患者の救命に成功した。しかし、救命の報告を受けて、同様の治療を実施した

他の症例は、生存期間の延長は認めたものの、全例が死の転帰をとり、有効性は確認されなかった(6)。

Alan らは(4)、現時点では積極的治療を支持する根拠は乏しく、通常は緩和的治療が選択されるとしている。また、狂犬病の治療を目標とした積極的治療が考慮されるのは、特殊な状況下で、医療者及び本人または家族の希望があり、必要な条件を満たした場合である。積極的治療をすすめる上での条件として以下の点があげられている。

- 1：狂犬病発症前に狂犬病ワクチンが接種されている。
- 2：発症早期の症状（咬傷部位の疼痛・知覚異常など）にとどまっている
- 3：元来健康で、基礎疾患を有さない
- 4：家族が、治療が不成功に終わる可能性が非常に高く、神経学的後遺症を残す可能性を受容できる
- 5：治療を実施する医療機関が、十分な医療スタッフと設備を有する

上記の提言は、ワクチン接種を行わずに救命された 2003 年米国の症例が報告される以前のものであり、「1：狂犬病発症前に狂犬病ワクチンを接種されている。」については、検討の余地はある。しかし、それ以前の救命例は、全例に狂犬病ワクチンを発症前（曝露前免疫 1 例、曝露後免疫 4 例）に接種しており、発症前のワクチン接種が、発症後の回復に有利となる可能性はある。

WHO の狂犬病専門家会議の検討では、現時点では、各種治療薬の有効性は確立されておらず、狂犬病が確定した時点で、侵襲的治療を回避すべきであるとしている。診断確定後は、緩和的にバルビツール、モルヒネなどで鎮静を図り、気管内挿管、人工呼吸器管理などは行わない方針を示して

いる。新たな治療法を模索するため、本人及び家族の同意のもとに、専門的施設にて実験的治療が試みられる際には、患者への多大な経済的負担は避け、救命しえたとしても重篤な後遺症が残る可能性について家族の承諾が必要であるとしている(5)。

3：狂犬病救命例

これまで、狂犬病発症後に救命されたと報告された症例は 6 例である(5,17) (表 1)。

感染地は、米国が 3 例と最も多く、性別は男性 3 例、女性 3 例、年齢は 6～45 歳である。感染経路は、動物咬傷 5 例（イヌ 3 例、コウモリ 2 例）、実験室内感染 1 例、5 例はワクチン接種歴を有し、うち 1 例は曝露前免疫を受けていた。後遺症は 5 例に認められ、うち 2 例は高度の障害を残し、救命後数年以内に後遺症を原因として死亡している。

狂犬病救命例には、狂犬病ワクチンの副反応の可能性を否定できない症例が含まれている点や、全症例が狂犬病ウイルス抗体価（特に髄液中抗体価）による診断であり、ウイルスを直接同定した症例がない(5) などの問題点が指摘されている。そのため、すべての救命例が、狂犬病であったかを疑問視する意見もみられる。

上記 6 例以外に、発熱、咬傷部疼痛、感覚障害、不安感、狂水症などの臨床症状から狂犬病と診断され、救命に至った 2 症例が報告されている。しかし、いずれも抗体検査・抗原検査が未実施であるため、狂犬病救命例として公認されていない(18)。

< 第 1 例目 > (17,19)

米国での 6 歳の男子。左親指をコウモリにかまれる。そのコウモリが実験室内検査より狂犬病であることが判明。受傷 4 日後より、アヒル胚細胞由来狂犬病ワクチンの接種を開始。

受傷後 20 日目に発熱，髄膜刺激症状。異常行動も出現し，その後昏睡となる。巢症状，痙攣，循環器・呼吸器合併症も認められた。その後，神経所見は良好な回復を認めた。脳生検は，脳炎に一致した所見を呈した。3 か月後の血清中和抗体価は，63,000 倍を示し，髄液中の抗体価も高値であった。狂犬病ウイルスは，脳，髄液，髄液のいずれからも検出されなかった。

<第 2 例目> (17,34)

アルゼンチンの 45 歳女性。イヌにより左腕を受傷した。そのイヌは，受傷させた後に神経症状が現われ，4 日後に死亡した。受傷 10 日後より，乳のみマウス脳由来ワクチンの接種を開始した。ワクチンを 14 日間連日接種した後に，さらに 2 回の追加接種を行った。受傷 21 日後（ワクチン接種 12 日目），受傷部位に知覚異常が出現し，その範囲は拡大し，疼痛を伴うようになった。受傷後 31 日目に四肢麻痺と反射亢進のため入院となる。四肢筋力低下，上肢の振戦，小脳症状（協調運動障害，失調など）全身性ミオクローヌス，下肢の反射亢進を認めた。髄液所見は，細胞数 5，タンパク 0.65g/l。3 カ月後の血清狂犬病抗体価は 640,000 倍であり，髄液抗体価も高価を示した。唾液，髄液，角膜のいずれからも，狂犬病ウイルスは分離されなかった。2 回の追加接種の後に，急速に神経学的異常が出現し，神経症状の改善に 2-3 か月を要した。

報告では，ほぼ完全な回復をみたとされているが，詳細な記載はない。本例は，典型的な狂犬病の臨床像と異なり，乳のみマウス脳由来ワクチンによる脳炎の可能性も指摘されている。

<第 3 例目> (17)

米国の 32 歳男性。狂犬病ウイルスを扱う研究員であり，1977 年にアヒル胚細胞由来狂犬病ワクチンにより曝露前免疫を受

けた。発症 5 か月前の血清中和抗体は，32 倍であった。発症 2 週間前に，エアロゾルによる狂犬病ウイルス（ワクチン株）の曝露を受けた。

初期症状として，倦怠感，頭痛，発熱，悪寒，嘔気を認め，その後間欠的な幻覚を伴う傾眠が現れた。発症 6 日後に失語，腱反射亢進，原始反射が認められ入院となる。髄液検査は，白血球 230/ μ l (95 % 単核球)，タンパク 1.17g/l などを示した。入院後，症状が悪化し昏睡状態となる。血清中和抗体価は，64000 倍へ上昇し，経過中に 175,000 倍まで上昇した。髄液抗体価の上昇も認めた。皮膚生検，角膜塗抹標本から，狂犬病ウイルスは検出されなかった。発症 4 か月後，歩行可能となるが，失語，痙攣麻痺が残存した。本例は，曝露前免疫を受けながらも，狂犬病を発症した最初の症例となった。また，詳細が報告された 4 例目のエアロゾル感染例である。

<第 4 例目> (17,35)

メキシコの 9 歳男性。顔面をイヌに咬まれた後，創部処置，ペロ細胞狂犬病ワクチン接種が行われた。しかし，抗狂犬病免疫グロブリンは投与されなかった。受傷 19 日後より発熱，嚥下障害が出現。その後，様々な異常な神経学的所見と，痙攣が出現したが，恐水症や，吸気時の痙攣は認めなかった。入院後，意識状態の悪化を認め，昏睡となり数日間人工呼吸管理を要した。髄液所見は，白血球 184/ μ l (単核球 65 %) を呈した。唾液，皮膚，角膜から狂犬病ウイルスは検出されなかった。血清中和抗体価は受傷 39 日目に 34,800 倍と上昇し，髄液抗体も高値を示した。後遺症として，四肢麻痺，視覚障害などを認めた。約 4 年後に死亡した。

<第 5 例目> (17,36)

インドの 6 歳女性。顔面，手をイヌに咬まれた。咬んだイヌは 4 日後に死亡した。

トリ胚細胞狂犬病ワクチンを0日、3日、7日に接種されるが、創部の処置、免疫グロブリン投与は行われなかった。受傷14日後より、発熱、嚥下障害、幻覚を認めた。ワクチンによる神経障害と考えられ、メチルプレドニゾロン投与、ヒト2倍体細胞ワクチン接種が行われた。その後、唾液分泌増加、痙攣が出現し、昏睡状態となった。頭部MRIは、大脳皮質、基底核、脳幹部にT2強調像にて高信号領域を認めた。髄液は、多核球優位の細胞数増多を認めた。血清抗体価は発症110日目に31,200倍(7,800IU/ml)まで上昇し、髄液抗体価は18,200倍(4,550IU/ml)であった。皮膚生検、角膜からウイルス抗原は検出されなかった。重篤な後遺症が残り、四肢の筋固縮、不随意運動、後弓反張が認められた。2年後に死亡した。

<第6例目>(17,31)

米国の15歳女性。左第2指をコウモリに咬まれる。創部の処置は、オキシドールで行われた、その際に医療機関は受診しなかった。約1か月後左手の疼痛としびれを自覚し、それが3日間続いた後に両側第6神経障害による複視、落ち着きのなさ、嘔気、嘔吐が認められた。頭部MRIは正常であった。症状発現4日後に髄液検査を行い、白血球23/ μ l(リンパ球93%)とタンパク50mg/dlを認めた。その後、発熱、眼振、左上腕振戦、唾液分泌過多が認められた。発症5日目に3次医療機関へ転送された。再度実施された頭部MRIでは異常を認めなかった。転院初日の血清および髄液の中和抗体はそれぞれ102倍、47倍であった。その後両者ともに上昇を認め、1,183倍、1,300倍となった。皮膚、項部、唾液のいずれからもウイルスは検出されなかった。

人工呼吸管理となり、ケタミン、ミダゾラムを投与され、てんかん波抑制のためフェ

ノバルビタールが加えられた。また、リバビリン、アマンタジンを経腸的に投与された。後遺症を残したが改善を認め退院した。退院後もさらに神経症状の改善を認められた。2007年には、歩行障害、構語障害などが残存するものの、高校生活を卒業し、大学進学試験にて平均以上の点数を得たことが報告された。21)本例は、発症前にも発症後にも狂犬病ワクチン接種を受けずに救命された初めての症例であった。

4: 狂犬病の合併症とその治療

これまでの症例の蓄積により、狂犬病の臨床経過が明らかになってきている。集中治療により生存期間の延長した症例が増加し、経過中に代謝系、循環器系、呼吸器系などの多彩な合併症が出現することが確認された(25)。

6例目の救命例の治療を行ったウイスコンシン大学により、狂犬病患者に対する治療指針が示され、Milwaukee rabies protocolとして公開されている(以下MRP)(28,31)MRPには、これまでの症例報告から、合併症とその発病日、推奨される治療が示されている。これらの治療は、特異的な治療により治癒を目指すことが前提であり、気管内挿管、人工呼吸管理、心臓ペースメーカーなどの侵襲的処置が含まれている。積極的治療を目指すのか、緩和的治療を目指すのか、統一された見解がない現状では、合併症治療をどこまで行うかについても議論が分かれると思われる(表2)。

5: 狂犬病に対する特異的治療

これまで、狂犬病に対する特異的治療が検討されているが、実験室レベルでの有効性を示した薬剤はあるが、ヒト狂犬病の治療において効果の再現性が示されたものはない。前述したウイスコンシン大学を中心としたグループが特異的治療を積極的に行

っており、MRP に特異的治療が述べられている(30)。以下にその概略を記す。

<ケタミン>

ケタミンは、非競合性 N-methyl-d-aspartate (NMDA) 受容体阻害剤であり、一般的に臨床では、解離性麻酔薬として、麻酔科領域で使用されている薬剤である(8)。

感染ラット神経細胞において、ケタミンを作用させることにより、狂犬病ウイルスの核タンパクおよび糖タンパクの合成抑制が確認したとの報告がみられた(8)。

しかし、同様の感染神経細胞を用いた実験において、ケタミンに神経保護作用は認めなかったとの報告もあり、結果は一定していない。マウスの脳内に狂犬病ウイルスに接種した実験系では、感染した神経細胞数、発現した狂犬病ウイルス量、及び死亡率に有意差を認めなかった(9)。

<リバビリン>

リバビリンは、1970年代に合成されたプリンヌクレオシドアナログであり、これまでに、C型肝炎ウイルスをはじめとして、広範なウイルス活性を有することが知られている(27)。

狂犬病にも応用され、単独で投与された例がみられたが、効果は認めなかった(11)。

<インターフェロン・アルファ>

狂犬病患者の体液および脳組織のインターフェロンが低値であることから、高容量のインターフェロンが治療に有望との報告(12)や、感染したサルにおいて、インターフェロン投与群で生存率上昇を認めた(10)報告がある。しかし、Warrellらは、ヒト狂犬病3例にインターフェロンを投与したが、いずれも2週間以内に死亡し、有効性を見出し得なかったことを報告している(11)。

<抗狂犬病免疫グロブリン>

狂犬病ウイルスの早期の排除を目的に、抗狂犬病免疫グロブリン(RIG)を試みられている。しかし、免疫グロブリンは通常血液脳関門を通過できないため(14)、狂犬病患者の中枢神経系にどの程度移行し、効果を発揮するのか不明である。また、髄腔内投与の安全性、有効性も分かっていない(13)。

ウマ抗狂犬病免疫グロブリン(ERIG)髄腔内投与を実施した症例では、生存期間延長を認めたが、救命には至らなかった1)。

曝露前・曝露後免疫を行わず脳炎型狂犬病を発症し、ヒト抗狂犬病免疫グロブリン(HRIG)が投与された症例では、急速に四肢麻痺出現し、発症15日目に死亡したことが報告された(14)。

このことは、発症後の免疫グロブリン投与が狂犬病をむしろ悪化させる可能性を示唆している。

<狂犬病ワクチン>

液性免疫および細胞性免疫の誘導を目的として、筋肉注射による狂犬病ワクチン接種が行われているが、明らかな効果は認められていない(2)。

通常の接種では、抗体検出までに1週間あるいはそれ以上の期間を要するため、複数個所の皮下接種を考慮すべきとの意見がみられる。しかし、このような強化したワクチン接種の有効性について、一致した見解は得られていない(4)。

<副腎皮質ステロイド>

狂犬病を感染させたマウスに対してステロイドを使用したところ、死亡率の上昇と潜伏期の短縮が認められている。このため、ヒト狂犬病への使用は、副腎不全を合併している例などを除いて原則禁忌と考えられ

ている(20)。

< Milwaukee rabies protocol (MRP) >

これまでに、人工呼吸管理を含めた全身管理に加え、上記の薬剤を含んだ様々な治療が試みられているが、多くは救命に至っていない(26)。

2003年米国での救命例では、人工呼吸管理に加え、ケタミン、ミダゾラム、フェノバルビタールにより、神経保護、けいれん波抑制や、自律神経系の抑制を図り、抗ウイルス剤としてリバビリン、アマンタジンを経腸投与された。これを基に、MRPが作成された。MRPの概要は、支持療法、神経保護と治療的昏睡、特異的抗ウイルス療法、免疫調整、治療期間の項目よりなっており、各項目に関する治療についての見解及び実施の可否が示されている。

世界各地でMRPに準じた治療がおこなわれているが、その後の生存例は報告されていない。Hemachudhaの報告では、33歳の狂犬病発症者にMRPに準じた治療を行ったが、入院8日目に死亡した(29)。

2006年米国で発生した2症例に対してもMRPによる治療を行ったが、死の転帰をとった(24)。

これらの結果から、MRPの理論的根拠が明らかでなく、実験室レベルでの研究の蓄積が必要との批判的意見もみられる(29)。

MRPは現在も検討が加えられており、2007年9月に、大幅な変更が行われた(30,31)。

今回の変更により、治療がより細部にわたり指示されるようになった。しかし、MRPの忠実な実施には、厳重な全身管理及び合併症治療・特異的治療に相当の医療資源を要することが明らかである。また、MRPが理論のみに基づく点も多いことから、有用性の評価には、症例の蓄積が必要

である。

MRP version2の変更点について、表3に示した。

6: 狂犬病の院内感染対策

狂犬病の院内感染対策について、これまでに示された文献は少なく、2004年のWHOにおける専門家の検討で示されたもの(32,33)を以下に示し、要点については、表4に記した。

狂犬病患者の治療・看護にあたり、医療スタッフだけでなく、報道機関や一般住民の不安を惹起する可能性がある。他の多くの細菌やウイルスと比べて、感染リスクは高くないが、医療スタッフには、ガウン、ゴーグル、マスク、グローブ(Personal protective equipment PPE)の着用が求められる。特に、気管内挿管、吸引の実施時に、適切なPPE着用が重要である。ウイルスは、血液中には存在せず、唾液、髄液、尿とある組織内のみ間欠的に出現する。感染のリスクがあると考えられる医療スタッフに対しては、十分に調査した上で、狂犬病曝露前免疫が考慮される。他の感染症と同様に、狂犬病患者をケアする際は、適切な感染対策を徹底するように、医療スタッフの意識を高めることが重要である。

狂犬病患者を診療する特別な医療機関では、狂犬病患者にかかわる医療スタッフは、狂犬病曝露前免疫を行うべきである。ある医療機関では、狂犬病曝露後免疫を、組織培養狂犬病ワクチンを用いて0,3,7,14日と短縮したスケジュールで行っている。

生検や剖検などにおける、脳、脊髄の不用意な取り扱い(電気のこぎり、ドリルなどを用いた生検)は感染の危険性がある。そのため、このような操作では、ゴーグルや呼吸器防護具を用いるべきである。組織や体液は、結核や肝炎などの他の感染症と

同様に廃棄しなければならない。一般的に、狂犬病で死亡したヒトからの感染の危険性は低い。血液にはウイルスは含まれないが、中枢神経系、唾液腺、筋肉になどの多くの組織にウイルスが存在する。また、唾液や尿にも存在する。遺体に防腐処置を施すことは勧められない。不注意な局所解剖(ネクロプシー)の実施は、粘膜への曝露や、エアゾルの吸入を招く可能性があり、ガウン、フェイスマスク、ゴーグル、厚い手袋などの PPE 着用により、感染を防御する。使用した器具は、オートクレーブまたは煮沸消毒が必要である。遺体は、早期に火葬または埋葬されることが勧められる。

<文献>

- 1) Richard W. Emmons, et al. A case of human rabies with prolonged survival. *Intervirology*. 1973; 1: 60-72
- 2) SL Cohen, et al. A case of rabies in man: some problem in diagnosis and management. *BMJ*. 1976; 1: 1041-42.
- 3) Gode GR , et al. Intensive care in rabies therapy. *Lancet* 1976; 2: 6-8
- 4) Alan C, et al. Management of rabies in humans. *Clinical Infectious Diseases*.2003; 36:60-3.
- 5) WHO expert consultation on rabies first report 2004. Management of rabies patients before and after death.
- 6) MJ Warrell, et al. Failure of interferon alfa and tribavirin in rabies encephalitis. *BMJ* 1989; 299: 830-3.
- 7) Porter RH, et al. Regional variations in the pharmacology of NMDA receptor channel blockers: implications for therapeutic potential. *J Neurochem* 1995; 64: 614-623.
- 8) Brian Paul Lockhart, et al. Inhibition of rabies virus transcription in rat cortical neurons with the dissociative anesthetic ketamine. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*. 1992; 36:1750-1755.
- 9) Simno C. Weli, et al. Rabies virus infection primary nerronal cultures and adult mice: failure to demonstrate evidence of excitotoxicity. *Journal of Virology*, 2006; 10270-10273
- 10) J. Hilfenhaus, et al. Effect of administrated human interferon on experimental rabies in monkeys. *Infection and immunity*, 1975; 1156-8
- 11) MJ Warrell, et al. Failure of interferon alfa and tribavirin in rabies encephalitis. *BMJ* 1989; 299: 830-3.
- 12) Merigan TC, et al. Human leukocyte interferon administration to patients with symptomatic and suspected rabies. *Ann neuro*. 1984; 16: 82-7.
- 13) Alan C, et al. Management of rabies in humans. *Clinical Infectious Diseases*.2003; 36:60-3.
- 14) Hemachudha T, et al. Paralytic complications following intravenous rabies immune globulin treatment in a patient with furious rabies. *Int J Infect Dis* 2003; 7: 76-77
- 15) GR Gode, et al. Treatment of 54 clinically diagnosed rabies patients with two survivals *Indian J Med Res*. 1988; 88: 564-566
- 16) Madhusudana SM, et al. In vitro inactivation of the rabies virus by ascorbic acid. *Int J Infect dis*. 2004; 8: 21-5
- 17) Alan C. Jackson. *Human diseases. Rabies* 2nd edition. pp309-340
- 18) GR Gode, et al. Treatment of 54 clinically diagnosed rabies patients with two survivals. *Indian J Med Res*. 1988; 88: 564-566
- 19) Michael A. W. Hattwick, et al. Recovery from rabies. *Annals of Internal Medicine*. 1972;

76: 931-942.

- 20) Enright JB, et al. The effects of corticosteroids on rabies in mice. Can J Microbiol 1970; 16: 667-75.
- 21) William T, et al. Long-term follow-up after treatment of rabies by induction of coma. N Engl J Med. 2007; 357: 945-946.
- 22) Manuel J, et al. Failure to thrive, wasting syndrome, and immunodeficiency in rabies: a hypophyseal/ hypothalamic/ thymic axis effect of rabies virus. Reviews of infectious diseases. 1988; 10:S710-725.
- 23) S L Cohen, et al. A case of rabies in man: some problems in diagnosis and management. British Medical Journal. 1976; 1: 1041-42.
- 24) Human rabies-Indiana and California, 2006. MMWR 2006; 56: 361-365.
- 25) Dilip R. et al. Human rabies. Am J Dis Child. 1974; 127: 862-869
- 26) C.L. Dolman, et al. Massive necrosis of the brain in rabies. Can J Neurol Sci. 1987; 14: 162-16
- 27) Johnson Y, et al. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection.
- 28) Milwaukee rabies protocol Version1.1 The Medical College of Wisconsin. <http://www.mcw.edu/display/router.asp?docid=11655>
- 29) Hemachudha T, et al. Failure of therapeutic coma and ketamine for therapy of human rabies. J Neurovirol. 2006; 12: 407-9
- 30) Milwaukee rabies protocol Version2.1 The Medical College of Wisconsin.
- 31) Willoughby RE, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. N Engl J Med 2005; 352: 2508-2514.
- 32) WHO expert consultation on rabies first report 2004. Management of rabies patients before and after death. 4.3 Recommendations for safe clinical management of rabies patients
- 33) WHO expert consultation on rabies first report 2004. Management of rabies patients before and after death. 4.4 Postmortem management of bodies of patients that have died of rabies
- 34) Porras C, et al. Recovery from rabies in man. Ann Intern Med. 1976; 85: 44-8.
- 35) Alvarez L, et al. Partial recovery from rabies in nine-year-old boy. Pediatr Infect Dis J. 1994; 13: 1154-5.
- 36) Madhusudana SN, et al. Partial recovery from rabies in six-year-old girl. Int J Infect Dis. 2002; 6: 85-6.

表1 <これまでの狂犬病救命例> (17)

感染地	年代	性別	年齢	感染経路	ワクチン接種	後遺症
米国	1970	男	6	コウモリ咬傷	曝露後免疫	なし
アルゼンチン	1972	女	45	イヌ咬傷	曝露前免疫	軽度
米国	1977	男	32	実験室内感染	曝露前免疫	あり
メキシコ	1992	男	9	イヌ咬傷	曝露後免疫	高度
インド	2000	女	6	イヌ咬傷	曝露後免疫	高度
米国	2004	女	15	コウモリ咬傷	なし	軽度～中等度

症例4: 4年以内に死亡

症例5: 約2年後に死亡

表 2 <病期別にみた合併症とその治療> (28)

注) Milwaukee rabies protocol(MRP) version1.1 による記載であり, 国際的な標準治療として合意を得ているものではない。また, MRP による救命例は 1 例のみであり, 治療効果の再現性は確認されていない。

合併症	発現病日	推奨される治療
急性期		
恐水症および痙攣による脱水	1	生理食塩水・等張液を用いた補液
SIADH (時に尿崩症へ移行)	1-5	自由水の制限, 頭蓋内圧のモニタリング
成長ホルモンの機能低下 (22)	ヒトでの記載はない	
自律神経系の不安定性: 頻脈, 上室性頻脈	1-4	鎮静・麻酔深度の強化; 短時間作用性 β 遮断薬; ヘモグロビンの維持 >10mg/dl, 適切な輸液負荷, 動脈血酸素化及び軽度の高二酸化炭素血を目標とした人工呼吸管理
自律神経系の不安定性: 徐脈, 心拍停止 ペースメーカーの必要, 完全房室ブロック	4	鎮静・麻酔深度の強化, 経静脈的ペースメーカー, アトロピン, 適切な輸液負荷, 動脈血酸素化及び軽度の高二酸化炭素血を目標とした人工呼吸管理
血圧変動 (痙攣に関連)	1	鎮静・麻酔深度の強化
唾液過剰分泌 (最大 1.5l/日)	1-6	気管内挿管, 気管切開
呼吸不全 (無呼吸または非特異的肺機能障害)		
腸閉塞	1-8	経鼻経腸栄養チューブ, 経口薬剤, 経腸栄養
排尿障害	4	尿道カテーテル留置
痙攣	1-4	鎮静, 麻酔, 可能ならば気管内挿管, 気管の刺激を避ける (リドカインを使用)
部分てんかん	1-4, 15	抗てんかん薬, ベンゾジアゼピン及びフェノバルビタールは有効な抗てんかん薬である。ホスホフェニトイン使用を考慮
昏睡および神経症状期		
尿崩症 (5-15L/日)	4-14	アルギニンバソプレッシン 1 単位 /0.45N 食塩水による補充
体温変動	11 - 12	室温の調整
徐脈, 心停止; 電氣的ペースメー 完全房室ブロック	7 - 27	人工呼吸器の確認, 系静脈的ペースメーカー, 鎮静の強化, 気管への刺激を避ける, アトロピン, ヘモプロビンの維持 (>10

		mg%), 適切な輸液負荷, 動脈血酸素化及び軽度の高二酸化炭素血を目標とした人工呼吸管理
中心静脈圧の上昇	5-21	
昏睡	11-12	
頭蓋内圧の上昇	6-11	脳室内ドレナージ及び近赤外線分光光度計によるモニタリング
全身性弛緩性麻痺	発症 4-8 日 症状の完成 10-14 日まで	人工呼吸管理, 拘縮予防のための理学療法 じょく創予防の頻回の体位変換, 予防的なヘパリン投与
脳死に類似した状態(脳症+神経根炎) しかし, 視覚誘発電位の確認及び MRI による血流の確認	7-12, 20	支持療法の継続
脱神経(神経刺激による)感覚&運動	11-12	
終末期		
顕著な左室駆出率の低下; 心筋炎	6-21	Coenzyme Q の予防的投与
低血圧	7-24	血管作動薬投与, しかし全般的な脳動脈の痙縮に関連
大脳皮質の活動性の消失(脳波)	14-24	未発表の報告では, 重篤な神経伝達物質の欠如が示唆される; BH4, ドパミン/カルビドパの補充を考慮
上大静脈血栓	22	ヘパリン 1000 単位 1 日 2 回投与, または 10 単位/kg/時. 弾性ストッキング

表 3 MRP の主な変更点

	変更点
支持療法	<ul style="list-style-type: none"> ・カテコラミン性神経伝達物質が大量に分泌され、その後枯渇する「カテコラミンストーム」の概念を提唱 ・カテコラミン性神経伝達物質の生成に必要な tetrahydrobiopterin (BH4) の補充 ・全身管理における麻酔深度の調整 ・脳死の診断基準を当てはめることができず、鑑別には脳生検、脳血流の評価を要する
神経保護	<ul style="list-style-type: none"> ・神経保護は、主にベンゾジアゼピン、ケタミンにより行われる ・フェノバルビタールは、神経障害の惹起を懸念する意見があり、ルーチンとはせず、必要時に使用
抗ウイルス療法	<ul style="list-style-type: none"> ・狂犬病ウイルスの排除は生体の免疫反応により行われる ・発症後の抗狂犬病免疫グロブリン、狂犬病ワクチンの投与は、免疫を修飾し病勢を悪化させる可能性があり禁忌とする ・リバビリンの効果は不明であり、溶血性貧血などの副作用を有することから、積極的に使用する根拠に乏しい

表 4 狂犬病治療における院内感染対策

- ・狂犬病患者の診療・看護に直接関わる場合には、ガウン、ゴーグル、マスク、グローブ (Personal protective equipment PPE) の着用を要する
- ・感染リスクのある医療スタッフに対して、曝露前免疫の実施を考慮
- ・剖検、生検、局所解剖を実施する際は、適切な PPE の着用を要する
- ・汚染された器具は、高圧滅菌消毒または煮沸消毒を要する
- ・遺体は防腐処置を行わず、早期に火葬または埋葬する

WHO狂犬病専門家会議

第1回 報告書

厚生労働科学研究費補助新興・再興感染症研究事業

「我が国における動物由来感染症の感染実態把握に資する研究」班

主任研究者 高山直秀

東京都立駒込病院小児科

研究協力者 柳澤如樹

東京都立駒込病院感染症科

WHO 狂犬病専門家会議

第1回 報告書

© World Health Organization 2005

禁無断転載。WHO(世界保健機関)の出版物はWHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel: +41 22 791 2476; fax: +41 22 791 4857; email: bookorders@who.int) より入手可能です。販売または非営利目的の配布を目的としたWHO出版物の複写または翻訳の許可については、上記または fax: +41 22 791 4806; email: permissions@who.int までお問い合わせください。

本出版物で採用されている名称表記および内容の提示方法は、特定の国、領土、都市、または地域、もしくはこれらの当局の法的地位に関するWHOの見解を表明する意図はなく、また特定の国、領土、都市、または地域の境界地域もしくは境界線の決定に関してWHOとしての見解を表明する意図もない。地図上の破線は、いまだ全面的な合意に達していない可能性のある境界線の概略を示す。

個別の企業または特定の製品について言及されている場合、言及されていない同業他社または同種製品に優先して、WHOがそれらに承認または推奨を与える意図はない。誤字・脱漏を除き、登録商標名は、最初の文字が大文字であることにより識別される。

本出版物に含まれる情報を検証するため、WHOはあらゆる合理的事前措置を講じているが、本出版物は、明示的または黙示的な保証を行わずに配布され、その解釈および使用は閲覧者の責任において行われる。またWHOは、本出版物を使用した結果生ずるいかなる損害に対しても責任を負わない。本出版物は、国際的な専門家の団体による集団的見解を示しているおり、WHOの決定または公式方針を必ずしも表さない。

本出版物には、WHO指定の国際的専門家が狂犬病曝露前および曝露後発病予防として皮内注射による接種が安全かつ有効であると認め、特定のワクチンに関する情報が含まれる。

安全性・有効性に関する評価は、査読を経た論文誌に発表された上記ワクチンの安全性、免疫原性、有効性に関する臨床研究論文、および、かかる研究の一環として行われた独立検査機関の試験結果の分析または国家規制機関ないしメーカーによる製品の品質管理を目的とした試験結果の分析に基づくものである。したがって、本冊子の記載内容は、特定のワクチン製品が特定の目的のために適合していることを保証するものではない。個々のワクチン製品の品質、安全性、有効性に関する責任はメーカーにある。

さらに、WHOは以下を保証しない。

1. 皮内注射による接種が安全かつ有効であると認められたワクチンが、以後も同様であり続けること
2. 当該ワクチンが、世界のすべての国において狂犬病もしくはその他疾患の曝露後発病予防として規制当局の認可を取得済みであること、またはその他の方法で当該ワクチンの使用が特許法などを含むいかなる国家法規にも適合すること

加えてWHOは、この場を借りて国連調達機関に対し、ワクチンの不適切な保存、取り扱い、運搬は、その品質、有効性、および安全性に影響を及ぼす可能性があるとの警告を発するものである。本出版物中に言及されるいかなるワクチンもしくはその他製品の調達、配布、および使用の結果として、またはそれらに関連して生ずる、いかなる損傷、死亡、損失、損害、または不利益に対しても、WHOは一切の責任を負わない。

本出版物に含まれる情報を、宣伝活動に使用することを禁じる。

“WHO EXPERT CONSULTATION ON RABIES First Report” 日本語版を発行するにあたり

2006年11月に、日本で36年ぶりとなる輸入狂犬病症例が2例続けて発生し、関係者に強い衝撃を与えた。交通手段が発達した現代では、毎年多数の狂犬病犠牲者が出ている地域に日本から数時間で行くことができる。したがって、36年間ヒトの輸入狂犬病がなかったことのほうが不思議と言うべきであり、今後も輸入狂犬病が発生する可能性は大きいと思われる。

日本では、国内での狂犬病発生がみられなくなって約半世紀が経過したため、一般の人々のみならず、医療関係者も狂犬病に対する関心が薄く、狂犬病への備えが十分ではない。こうした状況を改善するための一助として、“WHO EXPERT CONSULTATION ON RABIES First Report”の日本語版の作成を計画した。幸い厚生労働科学研究費の補助を得ることができたため、WHOの承認を得、高山と柳澤が制作を担当して、日本語版を発行することができた。

本冊子は、狂犬病常在地での対策を主眼に書かれた“WHO EXPERT CONSULTATION ON RABIES First Report”をできる限り忠実に翻訳したものである。狂犬病曝露後発病予防をはじめとして、狂犬病対策全般にわたり述べられているので、日本の実情に合わない点もあるが、医療や狂犬病対策に関わる方々の活動に役立つものと確信している。

平成20年3月

厚生労働科学研究費補助新興・再興感染症研究事業

「我が国における動物由来感染症の感染実態把握に資する研究」班

主任研究者 高山直秀（東京都立駒込病院小児科）

研究協力者 柳澤如樹（東京都立駒込病院感染症科）

目 次

“WHO EXPERT CONSULTATION ON RABIES First Report”	
日本語版を発行するにあたり	iii
1. 序	1
1.1 狂犬病の推定負荷：その算出方法	2
1.2 世界における狂犬病の推定負荷	2
2. リッサウイルスの分類	4
2.1 リッサウイルスの特徴	4
2.2 リッサウイルス属の分類基準	4
3. 発病機序および診断	6
3.1 発病機序	6
3.2 診 断	6
3.2.1 ヒトの臨床診断 6 / 3.2.2 実験室内診断 7 / 3.2.3 動物およびヒト狂犬病の死後 診断法 7 / 3.2.4 ヒト狂犬病の生前診断法 8 / 3.2.5 分子診断的手法を用いたウイル スの特定：疫学的検討 9	
4. 狂犬病患者の生前および死後における対処	10
4.1 狂犬病患者の治療	10
4.2 臓器移植による感染	10
4.3 狂犬病患者への安全な臨床的対処のための推奨事項	10
4.4 狂犬病死亡患者の遺体の処置	11
5. 狂犬病ワクチンと免疫グロブリン	12
5.1 人体用狂犬病ワクチン	12
5.1.1 人体用狂犬病ワクチンの種類 12 / 5.1.2 人体用ワクチンの力価に関する基準 13 5.1.3 ワクチンの効果不全および完全な曝露後発病予防 13 / 5.1.4 接種方式 13	
5.2 動物用ワクチン	14
5.2.1 動物用ワクチンの種類 14 / 5.2.2 動物用ワクチンの力価に関する基準 15 5.2.3 動物用ワクチンの安全性 16	
5.3 狂犬病免疫グロブリン	17
6. ヒト狂犬病の予防	18
6.1 曝露前免疫	18
6.2 曝露後発病予防	19
6.2.1 概 論 19 / 6.2.2 曝露後発病予防実施証明書 20 / 6.2.3 曝露後発病予防の合 併症 20	

7. イヌ狂犬病流行阻止のための国家的計画	21
7.1 疫学的サーベイランス	21
7.2 イヌへの集団ワクチン接種運動	22
7.3 補足的手段：イヌへの経口ワクチン投与	23
7.4 イヌの生息数管理および動物出生抑制 (ABC) 計画	23
7.5 国内外の協力体制	24
8. 野生動物における狂犬病の流行阻止	26
8.1 肉食動物における狂犬病の疫学および生態学	26
8.1.1 アフリカ 26 / 8.1.2 アジア 26 / 8.1.3 ヨーロッパ 26 / 8.1.4 北米 27	
8.1.5 南米 27 / 8.1.6 カリブ海諸国 28 / 8.1.7 ユーラシア大陸・北米大陸の北極・	
亜北極地帯 28	
8.2 コウモリ狂犬病	28
8.2.1 アフリカ, オーストラリア, ユーラシア大陸におけるリッサウイルス 28 / 8.2.2 南	
北アメリカ大陸における食虫コウモリ狂犬病 29 / 8.2.3 吸血コウモリ狂犬病 29	
8.3 齧歯類	29
8.4 特に懸念されている野生動物種	29
8.5 野生食肉目における狂犬病の撲滅	30
8.5.1 動物生息数の抑制 30 / 8.5.2 野生動物の免疫 30 / 8.5.3 経口免疫計画の立案・	
実施・評価 31	
8.6 コウモリ狂犬病の流行阻止	33
8.7 その他の公衆衛生対策	33
9. 狂犬病清浄国または地域, および暫定的清浄国または地域	34
10. 動物の国際間移送	35
10.1 狂犬病常在国または地域から狂犬病清浄国または地域へのコンパニオン	
アニマルの輸入	35
10.2 狂犬病清浄国または地域間でのコンパニオンアニマルの国際間移送	36
10.3 障害者用の補助犬, およびその他の役務犬に対する特別免除	36
10.4 狂犬病常在国または地域から狂犬病清浄国または地域への, 食肉用家畜, 動物園	
用・研究用・展示用動物の輸入	36
10.5 狂犬病清浄国または地域から狂犬病常在国または地域への動物の輸入, または	
狂犬病常在国または地域間での動物の国際間移送	36
11. 情報交換	37
11.1 疫学的情報の交換	37
11.2 狂犬病の情報交換を目的とした地域活動	37
11.2.1 アフリカ 37 / 11.2.2 アジア 38 / 11.2.3 アメリカ大陸 38 / 11.2.4 ヨー	
ロッパ 38 / 11.2.5 地中海諸国 38	

11.3 セミナー, グループトレーニング, フェローシップ	38
12. 21世紀における狂犬病研究の検討事項	40
12.1 基礎的研究	40
12.1.1 診断学 40 / 12.1.2 新たに分離されたウイルスの分子的・遺伝子的・疫学的特性 分析 40 / 12.1.3 生物製剤 40 / 12.1.4 治療 41 / 12.1.5 疫学 41 / 12.1.6 病理生物学 41	
12.2 イヌ狂犬病流行阻止のための実地的研究	42
12.2.1 狂犬病: 国の保健政策における優先課題 42 / 12.2.2 国家内における狂犬病対策 の調整 42 / 12.2.3 狂犬病対策を支援する法規 42 / 12.2.4 社会基盤および実行可能 性 42 / 12.2.5 曝露前免疫・曝露後発病予防用の近代的免疫製剤の利用可能性 43 / 12. 2.6 イヌの生息数抑制と集団免疫 43 / 12.2.7 地域社会の認知度 43 / 12.2.8 狂犬病予 防・流行阻止に対する国家レベルの支援 43	
謝 辞	44
参考文献	45
補遺 1	
曝露後発病予防指針	49
補遺 2	
人体用狂犬病ワクチン接種証明書の例	53
補遺 3	
狂犬病発生予防の技術協力を行っている国際機関の住所	55
補遺 4	
イヌ, ネコ, フェレットの狂犬病ワクチン接種に関する国際証明書	57
補遺 5	
ヒト狂犬病曝露歴書式 (例)	61
補遺 6	
RABNET: ヒトおよび動物狂犬病のための双方向型情報マッピングシステム	63