

厚生労働科学研究費補助金（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」  
分担研究報告書

国産狂犬病ワクチンの0-7-28日皮内接種によるヒト狂犬病曝露前免疫の検討

研究分担者 高山 直秀（東京都立駒込病院小児科）  
研究分担者 菅沼 明彦（東京都立駒込病院感染症科）  
協力研究者 柳澤 如樹（東京都立駒込病院感染症科）

研究要旨 2006年11月に国内で輸入狂犬病患者が発生したのち、狂犬病ワクチンの需要が急増し、全国的に狂犬病ワクチンが品不足に陥った。このため、厚生労働省は緊急避難的に狂犬病曝露前免疫を制限する方針を示した。しかし、曝露後免疫の効果を確実にするうえで、狂犬病曝露前免疫を行っておくことが重要である。タイでは、狂犬病ワクチン接種量を減量するために、皮内接種法（タイ赤十字方式）が広く用いられ、効果を上げている。昨年度は、国産狂犬病ワクチンを0-1-6ヵ月に皮内接種して曝露前免疫の効果と安全性を確認した。今年度は同意を得た健康成人8名に、0-7-28日に国産狂犬病ワクチン0.1mlを左右前腕に皮内接種した。2回皮内接種した3週間後には、7例で、抗体価が0.8 EU/ml以上上昇し、3回接種2週後には、全例が1.9 EU/ml以上となり、うち3名は20.0 EU/ml以上であった。国産狂犬病ワクチンは0-7-28日に皮内に接種しても安全かつ有効であると考えられ、今後さらに症例を増して検討する価値がある。

A. 研究目的

2006年11月に国内で相次いで輸入狂犬病患者が発生したのち、狂犬病ワクチンの需要が急増した。しかし、需要の増加が供給を上回っていたため、全国的に狂犬病ワクチンが品不足に陥った。このため、厚生労働省は緊急避難的に狂犬病曝露前免疫を制限する方針を示した。世界保健機関（WHO）は、狂犬病流行地において動物による咬傷を受けた場合、抗狂犬病免疫グロブリン（RIG）の投与と組織培養不活化ワクチン接種による曝露後発症予防を勧告している。ただし、曝露前免疫を受けていればRIGの投与が不要になる。RIGは世界的に不足しており、入手が容易でないため、曝露後免疫の効果を確実にするうえで、狂犬病曝露前免疫を行っておくことが重要

である。我が国における狂犬病ワクチンの生産量は少なく、急な増産ができないという制約を考慮すれば、起こりうるワクチン不足の事態に備えて、接種ワクチン量が少なくとも、高い効果を挙げることができる接種法を検討しておく必要がある。

狂犬病常在地であるタイでは、一人当たりの狂犬病ワクチン接種量を減量するために、皮内接種法（タイ赤十字方式）が広く用いられ、曝露後発症予防に効果をあげているばかりか、曝露前免疫にも採用され成果をあげている。国産の狂犬病ワクチンを用いての皮内接種法については、すでに0-1-6ヵ月に皮内接種する方式が試験され、有効で安全であることが示されている。しかし、0-1-6ヵ月皮内接種方式では、時間的余裕のない海外渡航者は出国までに3回

の接種を完了できない。皮内接種法の有用性を高めるために、0-7-28日に皮内接種する方式を試験し、その効果と安全性と調査した。

## B. 研究方法

### 1. 接種対象者

本調査の目的、調査項目、接種ワクチンと予測される副反応について文書、および口頭で説明をして、同意が得られた医療・獣医療関係者8人名を対象とした。

接種対象者は男女4名ずつで、年齢は29-55歳、平均年齢は41.4 ± 9.5歳であった。

### 2. 接種ワクチン

化学及血清療法研究所(化血研)製組織培養不活化狂犬病ワクチンのロットRB07を用いた。狂犬病ワクチンは溶解液1mlで溶解した後、その0.1mlずつを左右前腕に皮内注射した。

### 3. 局所および全身反応

全例について、皮内接種15分後の接種局所における膨疹、発赤を視診で確認し、掻痒感の有無を質問した。さらに、次回接種時および採血時に前回注射による局所の腫脹、発赤、疼痛、掻痒感の自覚症状の有無について問診した。

### 4. 抗体検査

狂犬病ワクチンの接種を2-4週間隔で2回皮内接種し、2回目接種2-3週間後に採血して、血中抗狂犬病抗体価を測定した。血中抗狂犬病抗体価は、化血研臨床検査センターに依頼して、Platelia rabies kit (BIO-RAD Laboratories)を用いて、ELISA法で測定した。

## C. 研究結果

### 1. 対象者の年齢分布

対象者は男性4例、女性4例であった。年齢分布は29歳から55歳まで、20歳代

が1例、30歳代が4例、40歳代が1例、50歳代が2例であり、平均年齢は41.4 ± 9.5歳であった。

### 2. 血中抗狂犬病抗体価

初回の狂犬病ワクチン皮内接種7日後には8例中7例の抗体価が0.5EU/ml未満で陰性であったが、1例のみ3.4EU/mlと比較的高い値を示した。2回目の皮内接種3週間後には、1例を除いて全例が0.8EU/ml以上となり、10EU/ml以上と20EU/ml以上の例が1例ずついた。抗体価の範囲は0.8-26.9 EU/ml、幾何平均値は3.0 EU/mlであった(図1)。3回目の皮内接種2週間後には、全例で1.9EU/ml以上となり、20EU/ml以上が3例いた。抗体価の範囲は1.9-23.3EU/mlで、幾何平均値は7.1EU/mlであった。

### 3. 接種後の局所反応および全身症状

ワクチン接種15分後、局所に径10mm以上の発赤を呈したものは、1回目接種時には2例、2回目接種時には1例であったが、3回目接種時には全例にみられた。局所に径10mm以上の膨疹を認めた例は、1回目接種時には2例、2回目、3回目接種時には、それぞれ5例、8例であった。局所に痒みを訴えた例は、2回目接種時に1例いたが、1回目、3回目接種時には0例であった。局所の発赤は、数日間残ったと報告したものがあつたが、発熱、頭痛、倦怠感などの全身症状を報告した例はなかった。

## D. 考察

本邦での狂犬病曝露前免疫は、組織培養不活化ワクチン1回量1.0mlを4週間隔で2回、その後6-12ヵ月後に1回皮下注射する方式が標準である。しかし、2006-07年に生じたようなワクチン供給不足の状況において、1人に1回量1.0mlを投与すれば、短期間にワクチンが枯渇して、實際上狂犬

病ワクチン接種が不可能となるであろう。すでに我々は、ワクチン不足の状況下でも、できる限り多くの人々からの要望に応えられるように、狂犬病ワクチンの1回接種量を減量しても効果が得られる方法として、タイ方式を改変した0-1-6ヵ月皮下接種法（駒込方式）を考案し、その有効性と安全性を明らかにした。今回は、小規模であるが、接種期間を短縮した0-7-28日皮下接種法を試験した。本法により、被接種者全員の抗体価が1.0 EU/ml以上となった。これはWHOの定める発症防御レベルの0.5 IU/ml以上であり、本法の有効性が確認できた。また、接種部位の発赤、膨疹等の局所副反応を認めたが、全身的副反応は認められず、本法の安全性も確認できた。

我が国における狂犬病ワクチンの生産量は、定期接種のワクチンに比べれば非常に少なく、急激な需要の増大が起これば、狂

犬病ワクチンが不足する事態は避けられない。ワクチン不足への対処法として、ワクチンの備蓄や外国から緊急輸入するなどの方策が考えられる。しかし、ワクチンの備蓄は期限切れで廃棄することになる可能性や、外国産のワクチンの輸入に関しては法的な制限もあり、現実的には難しい。また、ワクチンは急に増産することができない。交通手段の発達により、日本から数時間で狂犬病常在地に渡航できることを考えると、今後も輸入狂犬病患者が発生し、再び狂犬病ワクチンの供給不足が発生する可能性があることを十分認識する必要がある。今回検討した0-7-28日皮下接種方式は接種量が少なくとも、標準法に劣らず効果が見られ、かつ副作用も軽微であるため、ワクチン不足時にはもちろん、平時にも使用できる有効な曝露前免疫法となる可能性があり、今後はより多くの被接種者を対象として、更なる検討を行う価値がある。

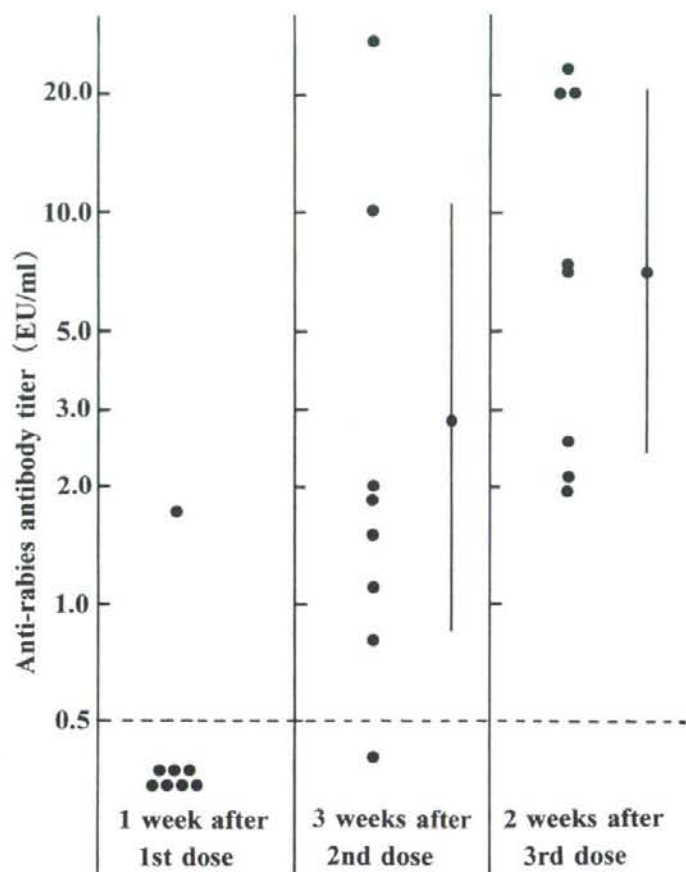


図1. 狂犬病ワクチン接種後の狂犬病 ELISA 抗体価  
 黒丸は個人の狂犬病中和抗体価，黒丸とそれを貫く縦線は中和抗体価の幾何平均値±SDを示す。横破線はWHOの定める発症防御レベルを示す。

厚生科学研究費補助「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」  
分担研究報告書

ヒト狂犬病の治療に関する研究：2008年度改訂版

研究分担者 菅沼 明彦 東京都立駒込病院感染症科 医長  
研究分担者 高山 直秀 東京都立駒込病院小児科 部長  
協力研究者 柳澤 如樹 東京都立駒込病院感染症科 医師

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6例目の救命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、2例の狂犬病発症例で、同様の治療を受けた救命例が報告されたが、その詳細は不明である。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、人工呼吸器などの延命処置はすべきではないとしている。

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年米国ウイスコンシン大学におい

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。この治療を基に、Milwaukee Rabies Protocol(MRP)が作成され、これに準じた治療が各地で行われている。しかし、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られたものの、全例が死の転帰をとり、有効性は確認されなかった。6) 2008年、ブラジル及びカンボジアからより、上記と同様の治療を受け救命された症例が報告された。しかし、本症例の臨床経過、治療内容などは明らかではなく、詳細を含む新たな報告が待たれる。37)

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、狂犬病の治癒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)

また、2008年に2例の狂犬病発症例で、MRBに準じた治療を受け救命された症例が報告されたが、その詳細は不明である。37)

#### <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。巣症状、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か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きとされているが、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/ $\mu$ 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、痙攣性麻痺が残存した。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/ $\mu$  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/ $\mu$  l (リンパ球 93%) とタンパク 50 mg/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が認められた。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 (MRP) として公開されている 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) 狂犬病患者の中樞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 Immunoglobulin 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。31) 30)

その一つとして、tetrahydrobiopterine (BH4) の投与があげられる。MRP では、神経伝達物質の脳内での枯渇が、主要な病態であるとされ、神経伝達物質の補充のため、その前駆物質である BH4 の投与が推奨された。

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。

2008年、ブラジル及びカンボジアからより、上記と同様の治療を受け救命された症例が報告された。しかし、本症例の臨床経過、治療内容などは明らかではなく、詳細を含む新たな報告が待たれる。37)

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を以下に示した。(32)(33)

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、唾液や尿にも存在しうる。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、エアロ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、感染を防御しうる。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 neuronal 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 2<sup>nd</sup> 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 Microbiolo* 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 Version 1.1 The Medical College of Wisconsin.
- 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 I n nine-year-old boy. *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13: 1154-5.
- 36) Madhusudana SN, et al. Partial recovery from rabies I n six-year-old girl. *Int J Infect Dis.* 2002; 6: 85-6.
- 37) Children' s Hospital of Wisconsin <http://www.chw.org/display/PPF/DocID/33223/Nav/1/router.asp>

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 (尿に尿崩症へ移行)	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脳機能障害)		
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； 電気的ペースメーキング 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
脱神経に類似した状態 (脱神経+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、しかし全般的な運動筋の弛緩に関連
大脳皮質の活動性の消失 (脱神経)	14-24 までに 完成	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/カルピドへの補充を考慮
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

<支持療法>

- ・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はできず、鑑別に脳生検、脳血流測定を要する

<神経保護>

- ・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>

- ・狂犬病ウイルスのクリアランス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



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

ヒト狂犬病症例

分担研究者 高山 直秀 東京都立駒込病院小児科部長  
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 我が国において狂犬病の国内発生は 50 年以上起きておらず、輸入狂犬病も 1970 年の 1 例と 2006 年の 2 例のみである。このため、狂犬病患者の診療経験を有する医師はきわめて少数であり、臨床経験の蓄積がないため、今後我が国で狂犬病患者が発生した際には、診断・治療・院内感染予防などを行ううえで、困難を生じる可能性がある。国内において患者の発生がない現在では、海外で発生した狂犬病症例を集めて、これを臨床現場に配布して狂犬病診療の助けとすることは、狂犬病対策上きわめて有用であると考えられる。昨年度は文献検索を行って、1981 年以降に報告された狂犬病症例のリストを作成したが、今年度は臨床現場での利便性を考慮して、これらの症例を一部翻訳した。

A. 研究目的

我が国において狂犬病の国内発生は 50 年以上が起きておらず、輸入狂犬病も 1970 年の 1 例と 2006 年の 2 例のみである。このため、狂犬病患者の診療経験を有する医師はきわめて少数であり、臨床経験の蓄積がないため、今後我が国で狂犬病患者が発生した際には、診断・治療・院内感染予防などを行ううえで、困難を生じる可能性がある。国内において患者の発生がない現在では、海外で発生した狂犬病症例を集めて、これを臨床現場に配布して狂犬病診療の助けとすることは、狂犬病対策上きわめて有用であると考えられる。昨年度は文献検索を行って、狂犬病症例のリストを作成したが、今年度は臨床現場での利便性を考慮して、これらの症例を翻訳した。

B. 研究方法

インターネットを利用して 1981 年以降の 27 年間に英文で発表されたヒト狂犬病

症例報告を収集し、日本語に翻訳した。

倫理面への配慮

本研究は、公表された症例を収集し、翻訳したものであるため、倫理面での問題はないと考える。

C. 研究結果

文献 2007-1

ヒト狂犬病症例：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予防(PEP)を受けていない狂犬病からの生存者(\*)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2例の狂犬病患者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記述する。本報告の所見から、迅速に狂犬病の曝露後予防を行い、時宜を得た診断を行うためには、狂犬病曝露についての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がはっきりと示された。

#### インディアナ州

症例報告。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、時折、腕のしびれがみられた。10月4日、最初に家庭医の診察を受けたときには、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度の発熱がみられ、易刺激性、激越状態となった。10月6日、迅速A型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。10月7日に地域の病院に入院したが、病院で分泌物の嚥下困難が確認された。舌には白い舌苔が付着しており、口からはみ出していた。全血球数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、主治医は大学提携の専門治療小児科病

院への転院を手配した。小児科病院到着時、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、患者は恐水を訴えた。呼吸困難、酸素飽和度低下、分泌過多のため、気管挿管を行い、人工呼吸を開始。腰椎穿刺の結果、白血球数  $26/\text{mm}^3$  (正常値:  $0-7/\text{mm}^3$ )、赤血球数  $1/\text{mm}^3$  (正常値:  $0/\text{mm}^3$ )、蛋白質濃度  $28\text{mg/dL}$  (正常値:  $15-45\text{mg/dL}$ )、グルコース濃度  $89\text{mg/dL}$  (正常値:  $40-70\text{mg/dL}$ ) であった。髄膜脳炎と推定診断され、バンコマイシン、セフトタキシム、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)、過流涎を発現した。

当初の家族への聞き取りによると、患者は、健常と思われる飼い猫や飼い犬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、コウモリに傷を受けたと伝えることが出来た。同日、狂犬病ウイルス検査のため、血清、唾液、脳脊髄液、ならびに項部の皮膚生検検体(項部より採取)をCDCに送付し、血清中の抗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、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。患者は狂犬病ワクチンあるいはPEPを接種されていなかった。

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(1)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療法および抗ウイルス療法を行う。入院6日目、食品医薬品局(FDA)の治験薬緊急使用プロトコールに基づき、リバビリンが静脈内投与されていた(\*\*)。神経伝達物質の補給のため、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も投与された。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膵炎、頭蓋内静脈洞血栓症、大脳および小脳のヘルニア形成など、様々な合併症を発現。鎮静薬は漸減したが、患者は意識を回復しなかった。臨床状態の悪化および予後不良のため、生命維持装置を停止。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。患者の母親の報告では、6月中旬のある夜半、患者が母親を起こし、鳥かコウモリが寝室に飛び込み自分に噛みついたと話したとのことであった。母親は患者の腕に小さな傷跡を確認し、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、何も見つからず、母親は娘には珍しくない悪夢と考えた。約2~3日後、患者の兄(姉)が飼いネコから死んだコウモリを取り上げたが、母親は、これを数日前の出来事と関連するとは考えず、娘に狂犬病PEPを接種させなかった。母親は、後から、咬傷の時には寝室の窓を開けたままで、網戸をし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、感染ウイルスがシルバーコウモリ(*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日前から患者が死亡するまでの間に患者の唾液に接触した人には狂犬病PEPが推奨されるとした。患者の家族7名、家庭医の施設の医療従事者1名、最初に治療を行った病院の職員9名、救急隊員1名、小児科病院の職員17名、患者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

症例報告。2006年11月15日、11歳男児は咽喉痛、疲労、発熱(38度)を発現した。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。同日の夜、胸部絞扼感、嚥下困難、不眠症のため病院の救急病棟を受診した。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。

その後数時間、救急病棟で、不規則な口唇および口腔の運動、幻覚、激越を発症した。空気恐怖、恐水、過流涎、口腔内分泌過多などの狂犬病関連症状が認められ、男児は専門治療小児科病院に転院となった。紹介病院の医師より狂犬病の可能性が伝えられたため、小児科病院では、接触および飛沫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。過流涎があったため、気管内挿管を必要としており、断続的な精神状態変動がみられた。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、心臓蘇生が実施された。心電図により、びまん性の 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  $0/\text{mm}^3$ 、タンパク質濃度  $25\text{mg/dL}$ 、グルコース濃度  $128\text{mg/dL}$  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ール (\*\*\*) に記載されているように、自律神経障害のコントロールのため、入院初日に、ケタミンおよびミダゾラム点滴を投与した。

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、脳脊髄液、血清、唾液を含む標本を採取し、入院 2 日目、標本を CDC および CDHS Viral and Rickettsial Disease Laboratory に送付した。11 月 18 日、角膜印圧標本の DFA 検査により狂犬病ウイルス抗原が検出された。この検査結果を受領後、病院の医師は CDHS、CDC、そしてウィスコンシン狂犬病治療プロトコールを開発した医師に相談し、静脈内リバビリン、経腸管アマンタジン、テトラヒドロピオプテリン、コエンザイム Q10 の投与を実施した。

患者の家族は、動物との接触の可能性について質問された。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、フィリピンに在住していた約 2 年前に患者がイヌに噛みつかれたことを思い出した。その時、患者は狂犬病 PEP を受けなかった。

CDC では、入院 3 日目に採取された患者の唾液サンプルから、RT-PCR 法により狂犬病ウイルス RNA が検出された。遺伝子配列はフィリピンのイヌ型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

された項部生検標本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されたが、入院 11 日目までは陰性で、12 日目に免疫グロブリン (IgG) 抗体価  $1:128$  であった。翌日、血清 IgG 抗体価は  $1:256$  まで上昇し、免疫グロブリン M (IgM) 抗体価は  $1:10$  であった。脳脊髄液において、入院 14 日目に初めて狂犬病ウイルス免疫グロブリンが検出された (抗体価  $1:8$ )。入院 20 日目、狂犬病ウイルスの除去を確認するため、項部生検を再度行い、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、基質化も軽減していた。

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、大脳動脈痙攣、潜在性発作、リバビリンが原因と考えられる軽度の腓膵素上昇、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。脳灌流は、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。連続脳波測定 (EEG) 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水腫が判明。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。家族と医療チームとの話し合いの後、12 月 13 日