

## 1. 対象

WHO接種スケジュールに従った国産狂犬病ワクチン0.1mL1か所皮内接種を行うことに同意を得た11例(A群:男性7例,女性4例;平均年齢23.5 ± 2.2歳)および,0.1mL2か所皮内接種を行うことに同意を得た22例(B群:男性12例,女性10例;平均年齢30.6 ± 11.3歳)を対象とした。国産狂犬病ワクチンをA群では前腕に0.1mLを, B群では前腕に0.1mLずつ皮内接種した。

## 2. 接種ワクチン

化学及血清療法研究所製の組織培養不活化狂犬病ワクチンを用いて,接種試験を行った。A群では全例ロットRB08を用いた。B群では,7例でロットRB06を,15例でロットRB08を用いた。

## 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,搔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,搔痒感の自覚症状の有無について問診した。

## 4. 抗体検査

ワクチンは0,7,28日に接種し,採血を7,28,42日目に施行し,狂犬病抗体価を測定した。抗体価はPLATELIA™ RABIES KIT II (Bio-Rad Laboratories, France)を用いてELISA法で測定した。

## 倫理面への配慮

本研究を実施するに当たっては,東京都立駒込病院に設置された倫理委員会に計画書を提出して審議を依頼し,その了承を得た。また,調査結果及び血液検査の結果を集計するに当たってはすべての個人情報排除して行った。

## C. 研究結果

### 1. 血中狂犬病抗体価

ELISA法を用いた抗体価の測定結果を表1,2に示す。A群では28日目に測定した抗体価が,3例を除いて上昇がみられ(0.6-1.9 EU/mL),幾何平均値は1.2 EU/mLであった。42日目には,全例抗体価が0.5 EU/mL以上となり,幾何平均値は3.5 EU/mLであった。B群では28日目に測定した抗体価が,5例を除いて上昇がみられ(0.5-10.1 EU/mL),幾何平均値は1.1 EU/mLであった。42日目には,全例抗体価が0.5 EU/mL以上となり,幾何平均値は2.9 EU/mLであった。

### 2. 接種後の局所反応および全身症状

局所副反応はワクチン接種15分後に判定した。A群で局所に径10mm以上の発赤を呈したものは,1回目接種時には3例,2回目接種時は1例,3回目接種時は8例であった。局所に径10mm以上の膨疹は,1回目,3回目接種時に全例,2回目接種時に9例で認められた。局所の痒みを訴えたものはなかった。

一方,B群で局所に径10mm以上の発赤を呈したものは,1回目接種時には5例,2回目接種時は6例,3回目接種時は19例であった。局所に径10mm以上の膨疹は,1回目接種時に11例,2回目接種時に18例,3回目接種時は全例で認められた。局所の痒みを訴えたのは,1回目,2回目接種時ともに1例で,3回目接種時は4例であった。

両群ともに,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

昨年度,国産狂犬病ワクチンをWHOの接種スケジュールに従い,0.1mLを2か所皮内接種する方式の検討を行い,その有効性と安全性を確認した。今回我々は,より多くの被接種者を対象として同方式を検討したが,有効性は同様に確認できた。加えて,同接種スケ

ジュールで0.1mL1か所皮内接種する方式を合わせて検討したが、全例で狂犬病抗体陽性となり、有効性が確認できた。小規模な接種試験ではあるが、これらの結果より狂犬病ワクチン0.1mL1か所皮内接種方式も、0.1mL2か所皮内接種方式と同等の効果があると考えられた。また、接種部位の発赤、膨疹等の局所副反応を認めたが、全身的副反応が認められず、本方式の安全性も確認できた。

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する可能性があり、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に認識しておく必要がある。今回検討した皮内接種方式は、標準法で必要なワクチン液の1/5-1/10で十分な効果が認められ、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後免疫法となる可能性がある。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。

表1. ELISA抗体価(A群; 0.1mL1か所皮内接種)

	7日目	28日目	42日目
幾何平均値 (EU/mL)	-	1.2	3.5
範囲 (EU/mL)	全例<0.5	<0.5-1.9	0.8-8.7
n = ≥0.5 EU/mL, (%)	0/11 (0)	8/11 (72.7)	11/11 (100)

表2. ELISA抗体価(B群; 0.1mL2か所皮内接種)

	7日目	28日目	42日目
幾何平均値 (EU/mL)	-	1.1	2.9
範囲 (EU/mL)	全例<0.5	<0.5-10.1	0.6-23.3
n = ≥0.5 EU/mL, (%)	0/22 (0)	17/22 (77.3)	22/22 (100)

厚生科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・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

ヒト狂犬病の治療に関する研究：2009年度改定版

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  
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 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。発病後の治療は未確立だが、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に救命され、社会復帰できた。この症例での治療を基礎として、Milwaukee rabies protocol (MRP)が、ウイスコンシン大学より提唱され、その後、2008年に同様の治療を受けた2例の救命例が報告された。しかし、それらの詳細は依然として明らかではなく、かつ治療失敗例の報告も数多くあることから、MRBは確立された治療法として認められていない。WHOは、狂犬病が確定診断された症例に対し、苦痛の軽減を目的とした緩和治療を推奨しており、人工呼吸器の使用などの侵襲的処置は避けるべきであるとしている。

#### A. 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。

#### B. 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 37)。しかし、これらの臨床経過、治療内容などの詳細を含む新たな報告は依然として認められておらず、MRP の有効性を支持するものとは言い難い。

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 4)。

- 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。単症状、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、髄液のいずれからと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、角膜のいずれからとも、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  $230/\mu l$  (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られた。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  $184/\mu\text{l}$  (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  $23/\mu\text{l}$  (リンパ球 93%) とタンパク  $50\text{mg/dl}$  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 (MRP)

として公開されている 28)31)38)。

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。

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)。

MRP では、免疫応答を抑制する可能性から、その使用が禁忌とされた 38)。

#### <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報告がある 10)。

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)。

2010年1月時点において、ウイスコンシン大学の治療チームに登録された20症例の中で、先に示した詳細不明である狂犬病救命例の2例が生存例とされており、治療の再現性には疑問が残る状況である38)39)40)。

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少なくない29)。

MRPは現在も検討が加えられており、2007年9月に、version2.1示され、2009年6月にVersion3.1が公開された31)30)。

Version3.1の主な変更として、tetrahydrobiopterine (BH4)の適応の変更、昏睡療法に関する薬剤の推奨、脳血管痙縮に対するカルシウム拮抗薬の使用、の3点があげられる。Version2.1では、神経伝達物質に関連する酵素に必須とされるBH4の投与が推奨されていたが、Version3.1では、低血圧などが出現する例に適応が限定された。昏睡療法は、ケタミン、ベンゾジアゼピン系薬剤、アマンタジンが推奨されている。バルビツール酸は、リンパ球減少を惹起する可能性により、必要時のみの使用となった。また、リバビリンの使用は、患者の免疫応答を抑制し、臨床症状を悪化させる可能性から禁忌となった。脳血管痙縮を認める患者に予防的に、血管拡張薬であるカルシウム拮抗薬(Nimodipine 国内未承認薬)の投与が推奨されている。

前回の変更に加えて、治療はより細部にわたり指示されている。しかし、MRPの忠実な実施には、嚴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 version3.1の要点について、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 neuronal cultures and adult mice: failure to demonstrate evidence of excitotoxicity. *Journal of Virology*, 2006; 10270-10273
  - 10) J. Hilfenhaus, et al. Effect of administered 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 Version 2.1 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 a nine-year-old boy. Pediatr Infect Dis J. 1994; 13: 1154-5.

36) Madhusudana SN, et al. Partial recovery from rabies in a 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

38) Milwaukee rabies protocol version 3.1  
[http://www.chw.org/display/displayFile.asp?docid=33223&filename=/Groups/Rabies/Milwaukee\\_rabies\\_protocol.pdf](http://www.chw.org/display/displayFile.asp?docid=33223&filename=/Groups/Rabies/Milwaukee_rabies_protocol.pdf)

39) Robert C. et al. human rabies encephalitis following bat exposure: failure of therapeutic coma. CMAJ. 2008; 178: 557-561.

40) Pieter-Paul AM, et al. Fatal human rabies due to Duvenhage virus from a bat in Kenya: Failure of treatment with coma-induction, ketamine, and antiviral drugs. PLoS Negl Trop Dis. 2009 ;3:e428.

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> (38)

注) Milwaukee rabies protocol(MRP) version3.1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による救命例の報告はあるが、その詳細は不明であり、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	1-6	
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 Vasopressor 及びBH4 投与
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 ナトリウム濃度の調整
発熱	1-10	39.5 度まで許容される 室温の調整
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, 中心静脈

		圧の管理, 心臓超音波検査の実施
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 輸液管理 BH4 の補充
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)		気管内挿管, 気管切開
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, の調整 気管内挿管を考慮 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	経頭蓋骨脳血管ドップラー 発作時に脳波測定 抗てんかん薬
進行期	7-14	
尿崩症 (5-15L/日)	4-14	尿管留置カテーテル 塩分喪失の除外 経頭蓋骨脳血管ドップラー・頭部 CT Vasopressor
体温変動	11 - 12	室温の調整
徐脈, 心停止; 電氣的ペースング 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, 予防的なへ パリン投与
副腎不全	5	
中心静脈圧上昇	5-21	BH4 補充

全般性脳血管痙縮（タイプ1）	6-10	Minodipine 投与 経頭蓋骨脳血管ドップラー
結膜の紅潮	6-10	
脳圧上昇	6-11	脳圧のモニタリング 脳室ドレナージ 治療的腰椎穿刺
成長ホルモンの機能低下 22)	ヒトでの記載 はない	
脳死に類似した症状（重度の脳症+完全な神経根症）	7-12, 20	支持療法を継続
狂犬病抗体の出現	7-12	連日または隔日の血清抗体測定 連日または隔日の唾液中ウイルス測定
亜急性脳浮腫	10-33	頭部 CT・MRI ナトリウム濃度の調整
塩喪失	10-33	利尿剤投与を避ける 血清及び尿中のナトリウム及び尿酸測定 必要に応じナトリウム補充
甲状腺機能低下症	7-21	
徐脈・心停止 ペーシングの必要性 完全房室ブロック	7-27	ヘモグロビンを 10mg %以上に維持 鎮静を強化 経静脈的ペースメーカー 狂犬病抗体測定
脱神経 感覚及び運動	11-12	
体温変動	11-12	室温調整 人工呼吸菌の温度管理
昏睡	11-12	経頭蓋ドップラー超音波 緊急 CT ± CT 血管造影
全般的脳血管痙縮（タイプ2）	12-17	Minodipine 投与 脳圧管理 血清抗狂犬病抗体測定 腰椎穿刺
皮膚の紅潮, 蕁麻疹様皮疹	12-25	血清抗狂犬病抗体価測定 皮膚生検
終末期	14-19	
心筋炎	6-21	頭部 MRI, CT などによる脳浮腫の除外
低血圧	7-24	心臓超音波検査 血管作動薬 BH4 投与
皮質活動の欠如（脳波）	14-24	経頭蓋ドップラー超音波

		緊急CT ± CT血管造影
上大静脈血栓	22	ヘパリン 弾性ストッキング

表3 MRP Version3.1の要点

<支持療法>

- ・カテコラミン性神経伝達物質の生成に必要な tetrahydrobiopterin (BH4) の補充は、全例には行わず、低血圧、脳血管痙縮などが認められる際に使用される。
- ・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
- ・脳血管痙縮予防のため、カルシウム拮抗薬 (Nimodipine 国内未承認薬) を使用する。

<神経保護>

- ・神経保護は、主にベンゾジアゼピン、ケタミン、アマンタジンにより行われる
- ・フェノバルビタールは、神経障害の惹起、免疫応答を抑制する懸念があり、全例には投与せず、必要時のみに使用する。

<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や、免疫応答を抑制し臨床症状を悪化させる可能から、禁忌とされた。

表4 狂犬病治療における院内感染対策 (32) (33)

- ・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（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

ヒト狂犬病症例の収集，翻訳及び症例集の作成

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，これまでに収集したヒト狂犬病症例を翻訳して，検討を加え，ヒト狂犬病症例集を作成して関係部署に配布した。

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。2007 年度は文献検索を行って，狂犬病症例のリストを作成し，2008-2009 年度には，臨床現場での利便性を考慮して，これらの症例を翻訳し，2009 年度に翻訳したヒト狂犬病症例に検討を加えて症例集を作成することとした。

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。翻訳した症例を検討し，症例を感染源，潜伏期，狂犬病曝露後発病予防失敗例，狂犬病曝露前免疫失敗例，救命例など，特徴的な項目で分類することを試みた。

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

1981 年から 2009 年に報告されたヒト狂犬病症例を集めたが，論文発表年と症例の発症年は同じでないため，発症年は 1981 年から 2008 年までとなり，年代別の症例数は，1981～84 年と 1985～1990 年が各 11

例，1990～1994年が18例，1995～1999年が22例，2000～2004年が26例，2005～2008年が6例，発症年が不明の症例が35例，合計97例であった（表1）。2005年以降の発症例数が少ない理由は，症例報告の検索，収集が不完全なためであり，症例の発生が少ないためではない。

収集した症例の中には，臓器移植を介してヒトからヒトに狂犬病が感染した例が8例，2年以上の長い潜伏期の症例が3例，狂犬病曝露後発病予防を受けたが，狂犬病を発病して死亡した症例が7例，曝露前免疫を受けていたが，狂犬病を発病して死亡した症例が3例含まれていた。輸入狂犬病症例は，米国での発症例が10例，英国が4例，オランダ，ドイツ，オーストラリア，タイで各1例あり，他にメキシコで発症してフランスに帰国後死亡した症例が1例あった。

動物咬傷歴ないし動物との接触歴を見ると（表2），イヌが27例で最も多く，コウモリが20例でイヌに次いでいる。しかし，咬傷歴ないし接触歴が不明という症例の中にウイルス核酸の分析によりコウモリ由来の狂犬病ウイルス変異株が証明された例が19例あり，5例のイヌ由来変異株をはるかに上回っている。米国では，近年コウモリとの接触により狂犬病を発症した症例が国内発生例のほとんどを占めている。その理由として，キツネやスカンクなどに咬まれた場合は，被害者が咬傷を見逃す可能性はないが，コウモリ咬傷の場合は傷が軽いため，見落とすことが多いこと，またコウモリによる受傷が重大な結果を招く恐れがあることを知らない人々が多いことが考えられている。

表2の中で，「加害動物ナシ」とある症例は，臓器移植を介して狂犬病に罹患した8例と死亡したウシの皮を剥ぐ過程で感染したと考えられた1例である。

収集できた症例の潜伏期をみると，動物咬傷歴や接触歴が不明のため，潜伏期も不明の例が36例で最も多く，次ぎに1～3ヵ月の潜伏期の症例が21例で潜伏期判明例の約1/3を占めた。一方，潜伏期が1ヵ月未満の例は17例で，約28%を占めた。報告された狂犬病曝露後発病予防の失敗例には，顔面などに咬傷を受けて潜伏期が短かった例が多いためと考えられる。最も短かった潜伏期は9日間で，角膜移植を受けた患者の例であった。

狂犬病との診断が，患者の生前になされた例と患者の死後になされた例は，それぞれ46例と47例でほぼ同数であった（表4）。生前診断が可能であった症例では，生検組織の蛍光抗体法検査で狂犬病ウイルス抗原を証明できた例と並んで，生検組織などからPCR法で狂犬病ウイルス遺伝子を証明できた例が1990年代から見られるようになった。一方，死後に診断された症例では，脳などの神経組織で狂犬病ウイルス抗原を証明した例や脳組織にネグリ小体を認めた例が多く，半数を超えていた。

救命例の報告は2例あった。1例はインドでイヌに顔面と両手を咬まれた6歳の少女で，曝露後発病予防のため組織培養型狂犬病ワクチン接種を3回受けたあと発病した。少女は昏睡に陥ったが，支持療法のみで意識が回復した。後遺症を残しながらも退院したが，後に後遺症が原因で死亡した。この症例では，特殊な治療は実施されていない。顔面や手という危険部位に咬傷を受けたため，曝露後発病予防の効果が十分発現する前に発病したものの，十分な抗体が産生されたため，支持療法のみで救命されたものと推定される。一方，2004年に米国でコウモリに咬まれたあと発症した15歳の少女の例では，狂犬病ワクチンや狂犬病免疫グロブリンは一切投与されず，治療的昏睡と抗ウイルス剤の投与，さらに強力



な支持療法を受けて救命され、現在では完全に社会復帰できている。この症例で実施された治療法は世界的な注目を浴び、その後他の地域でも同様の治療法が試行されたが、救命された例は報告されていない。一方で、救命に失敗した例は収集した症例の中にも4例みられた。したがって、この方法は試験的治療であり、狂犬病の治療法として認められたものではない。現在でも、狂犬病危険動物に咬まれたなら、ただちに狂犬病ワクチンと狂犬病免疫グロブリンによる狂犬病曝露後発病予防を受けることが狂犬病死を免れうる唯一の方法であることに変わりはない。

#### D. 考察

2006年11月にフィリピンでイヌに咬まれたのち帰国した男性2名が続けて狂犬病を発病した。戦後の混乱期には年間70例以上の狂犬病患者が発生したこともあったが、1950年に狂犬病予防法が制定され、狂犬病対策が強力に進められ、1957年以降国内での狂犬病発生が、1970年の輸入狂犬病を除いて、見られない状態が続いていた我が国で、この事例は大きな衝撃となった。現在の我が国には、狂犬病患者の診療経験を有する医師、看護師などはおらず、診療経験の集積がないため、狂犬病患者が入院した医療機関では、患者の検査、診断、感染予防、家族への対応などの面で大変な苦勞があったものと推測される。

国内発生がないとはいえ、航空機で数時間の飛行距離には狂犬病常在地域があり、毎年多数の日本人がこうした地域に渡航しているため、再び輸入狂犬病患者が発生する可能性は小さくない。このため、輸入狂犬病に対する医療従事者の備えが必要であるが、狂犬病が根絶されて半世紀以上が経

過した我が国で、実際に狂犬病の臨床経験を積むことは不可能である。国内で狂犬病発生がない日本では、外国で公表された症例報告を読む以外に狂犬病の臨床像を知る手段はないが、いざというときに症例報告を多数集めることは必ずしも容易ではない。したがって、狂犬病の症例報告を小冊子にまとめておくことは、今後も発生する可能性がある輸入狂犬病への対策の一つとして有用であると考えられた。このため、1981年以降に報告されたヒト狂犬病症例をできるだけ多く集めて、これらを翻訳し、症例集を作成して、関係部署に配布した。医療現場の方々が、これらの症例を通して、狂犬病を理解する可能であると考えられる。特に、生前に狂犬病が疑われなかった症例や死後に狂犬病の診断が確定した症例を通して、狂犬病を診断するうえでのむずかしさを知ることができよう。また、救命された狂犬病症例の報告もあるが、多くの症例を通して、未だ狂犬病の治療法は確立されておらず、現在でも狂犬病曝露後発病予防が唯一確実な救命手段であることを改めて認識できると思う。

#### E. 結論

狂犬病は現在でも有効な治療法がなく、狂犬病曝露後発病予防が唯一狂犬病死を免れる確立された方法である。

#### F. 健康危険情報

アジア、アフリカ地域を中心に多数の狂犬病患者が発生している。こうした地域からの輸入狂犬病症例も多く報告されている。

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

表 1.

発症年	例数
1981～84	11
1985～89	11
1990～94	18
1995～99	22
2000～04	26
2005～08	6
不明	3
合計	97

表 3.

潜伏期	例数
1ヵ月未満	17
1ヵ月	13
2-3ヵ月	18
4-6ヵ月	8
7-12ヵ月	2
1年以上	3
不明	36
合計	97

範囲 9日～6年

表 2.

加害動物	例数
イヌ	27
コウモリ	20
ナシ	9
イヌとキツネ	1
キツネ	1
オカミ	1
マンガース	1
推定イヌ	1
推定コウモリ	1
不明	35
合計	97

不明 35 例中

ウイルス変異株	例数
コウモリ由来株	19
イヌ由来株	5
キツネ由来株	3
アライグマ由来	1
スカンク由来株	1
合計	29

表 4.

診断時期	例数
生前	46
死後	47
記載なし	4
合計	97

生前診断	例数
臨床診断	5
抗体上昇	7
皮生検FA	11
脳生検FA	3
角膜印圧FA	2
PCR	13
ウイルス分離	3
記載なし	2
合計	46

死後診断	例数
抗体上昇	2
脳FA	23
神経FA	3
脳脊髄	4
PCR	11
ウイルス分離	3
マウス接種	1
合計	47

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・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

我が国で狂犬病が流行していた時代の文献によるイヌ狂犬病臨床症状の比較検討

研究分担者 佐藤 克 （佐藤獣医科 院長）

研究要旨 我が国において、イヌ狂犬病が姿を消して、50年が過ぎた。イヌ狂犬病の臨床診断を経験した獣医師がほとんど引退をしている現状では、イヌ狂犬病の臨床診断が非常に困難な状況となっている。我が国でかつて狂犬病が流行していた時代に書かれた文献を収集し比較検討することで、狂犬病の臨床像を抽出するよう試みた。5冊の文献に数多く共通する症状が狂犬病において多くみられる症状と推定した。その結果、狂犬病は初期（前駆期）には特に飼い主に対して従順でなくなったり、馴れていたはずの人を避ける等の行動や性格の異常からはじまり、中期（狂躁期）には音声が変わり、目の前のものに対して咬みつきの示したり、下顎や舌麻痺により、飲水が困難になる等の麻痺も見られるようになる。末期（麻痺期）には後躯麻痺、流涎が見られ横臥してすみやかに死亡するという経過をとるものと推定された。

#### A. 研究目的

我が国において、イヌ狂犬病が姿を消して、50年が過ぎた。イヌ狂犬病の臨床診断を経験した獣医師がほとんど引退をしている現状では、イヌ狂犬病の臨床診断が非常に困難な状況となっている。イヌ狂犬病流行対策に資するため、我が国でかつて狂犬病が流行していた時代において、国内での狂犬病流行状況を記述した文献を収集し、そこに述べられた狂犬病の臨床像を抽出し、イヌ狂犬病の臨床症状を比較検討した。

#### B. 研究方法

##### 1. 収集した文献

- (A)狂犬病説 明治12年 陸軍発行
- (B)京都府狂犬病流行誌 大正5年 京都府発行
- (C)狂犬病論 大正6年 田中丸治著
- (D)東京府下狂犬病流行誌 昭和13年 警視庁衛生部

(E)狂犬病予防読本 昭和26年 原田雪松著

(F)埼玉県狂犬病流行史

(G)神奈川県狂犬病予防概史

以上のうち、(F)(G)についてはイヌ狂犬病の臨床症状に関する記述が見当たらなかったため、検討対象から外した。

#### 倫理面の配慮

本研究で用いた資料には個人情報に含まれていないので、倫理面の問題はないと考える。

#### C. 研究結果

1. それぞれの文献のイヌ狂犬病の臨床症状記述

(A)『狂犬病説』

A-1. 徴候

狂犬病に罹ったイヌは憂鬱、蹠踉で一所に留まらず、日光のあたる明るいところを避

け、日陰の暗い所を好むようになる。飼い主やなついている人の言うことは聞くが、速やかには反応せず、眼球があまり動かず人に会うたびに凝視する。まるで病苦を訴え葉をほしがる様子に見える。なついている人を咬む様子はなくまた飼い主の家を逃亡する様子も見せない。しばしば横臥して体を縮め、頭部を胸下と両前肢の間に隠している。結膜は充血し、瞳の周囲に赤い輪状の結膜を観察する。あるいは開口し、口腔粘膜は軽度の紫色を呈し粘調度の高い糸状の流涎を認める。舌は暗褐色となって視力は一変する。その様子は甚だ異様で恐ろしい。普通従順なイヌは温和でかわいい様子であるが、本病にかかったイヌは多くは猛々しく残酷でかみつく傾向となる。その際には顔貌は猛々しく凶暴性を帯び、見る人を戦慄させる。

視力や臭覚が錯乱するため、存在しないものを想像するが、これは医学でいわゆる「テリール、ト」、狂病の意、「ペルセクション」刑罰の意、という狂病に類似している。(この疾病にかかる患者は叱責を受けることを妄想する)そのイヌは自ら敵がいると妄想して周囲のものを咬むが、イヌによってはその様子は同じではなく、中には咬みつかずに舐めることもある。以上の兆候により狂犬病を判断することができるが、最も顕著な徴候は声音の変調である。その音は透明ではなく、濁っている。あたかも欠損した陶器を叩く音のようで、この病気に特異的徴候であるため、この徴候を認めたら狂犬病と診断することさえできる。この声を一度聞いた者は忘れることがないに違いない。

音声の変化に先立って、食欲が変化して、亢進したり、不振となったり廃絶したり、あるいは木、石、草、藁などを好むことがある。

初期においてはすこぶる水を飲みたがる

が、経過とともに咽喉が麻痺し、嚥下困難となる。そうなっても水を避ける様子はなく、むしろ水を飲みたくても嚥下ができないため、鼻端を水中に沈めて舌の作用を助けようとする。

発症したイヌはしばしば咽頭部をかゆがるように頸部を器物にこすりつけたり、嘔吐しようとすることがある。これはあたかも咽喉内に停滞物があるかのように見える。その際、イヌが従順に見えると飼い主は狂犬病のことを意識せずに獣医師に診療を依頼して危害を与えてしまうことがある。吠え声の異常は咽頭の麻痺に起因する。また、流涎や泡沫を口外に出すことも咽頭麻痺に起因する。しかし、流涎を認める期間は甚だ短く、死期に近づくに従って目立つ。

患畜の感覚が過敏となる時は発作を起こす。冷水を飲むことで甚だしくなるため嫌がるようになる。主人の家を離れるときには頭を垂れ、尾を股間に挟んで疾走し、怒ってしきりに咬みつく。突然他のイヌに咬まれるとたちまち静止して抵抗しない。これは狂犬に見られる奇妙な行動である。しかし大方健康犬が狂犬を咬むことはまれであり、狂犬が健康犬を咬むことが通常である。健康犬の力は病犬に優るが狂犬の異常な様相におびえて逃げるからである。

沈鬱して横になっている時に発作を起こすと幻覚を見るかのように突然起きて傍らの物体を咬んだり、発情したりすることがある。

全身の皮膚が麻痺するため、知覚が鈍ったり完全に麻痺することもある。このため赤く焼けた鉄を咬んで離さないこともある。本来ならもっとも強い苦痛を感じることであるはずなのに分からなくなっていることは知覚を失っている証拠である。病状が進んで麻痺が始まると体力は消耗して後肢は支える力を失って静止する。この後発作を連発してついに沈鬱して死亡する。あるいは