

を反映しているものと思われる。

狂犬病曝露後発病予防のため当院を受診した海外咬傷被害者数は、輸入狂犬病発生が報道された翌年の 2007 年を境に減少に転じ、2009 年には輸入狂犬病が発生した 2006 年以前の水準に戻った。この間海外で動物咬傷を受ける渡航者数が減少したとは考えにくく、海外で動物に傷つけられても狂犬病の可能性を考えない渡航者が以前の水準まで増えたと推測すべきであろう。

輸入狂犬病対策としては、海外で狂犬病危険動物に咬まれた被害者に対して、曝露後発病予防を迅速に実施できる体制を整えることも重要であるが、それにも増して海外旅行者などに狂犬病に関する知識を広める努力をするべきである。また、狂犬病常在地に赴任する人々や医療機関から遠い地域を旅行する人々は、組織培養狂犬病ワクチンによる曝露前免疫を受けてから出発するように指導するべきである。

表 1. 狂犬病曝露後発病予防を受けた例の年齢分布,
男女比, 現地医療機関受診の有無比

年齢	2006年	2007年	2008年
0-9y	5	9	6
10-19y	0	4	8
20-24y	21	26	21
25-29y	28	28	15
30-34y	9	15	12
35-39y	9	15	10
40-49y	14	16	17
50-59y	10	11	5
60-69y	8	13	4
70y-	4	1	5
合計	108	138	103
男女比	58 : 50	95 : 43	51 : 47
有無比	56 : 52	77 : 61	54 : 44

表 2. 受傷から現地医療機関受診までの日数
(現地医療機関受診例)

受診まで	2006年	2007年	2008年
0日	38	51	31
1日	13	15	13
2日	2	3	4
3日	1	3	1
4-6日	1	3	1
7-9日	0	1	1
10-29日	1	1	1
30-89日	0	0	1
90日~	0	0	1
合計	56	77	54

表 3. 受傷から当院受診までの日数
(現地医療機関未受診例)

受診まで	2006年	2007年	2008年
0日	0	0	0
1日	2	7	3
2日	3	9	3
3日	7	11	6
4-6日	9	19	8
7-9日	10	2	4
10-29日	13	10	18
30-89日	6	2	2
90日～	2	1	0
合計	52	61	44

表 4. 受傷から当院受診までの日数
(現地医療機関受診例)

受診まで	2006年	2007年	2008年
0日	0	0	0
1日	0	0	0
2日	0	0	0
3日	13	18	12
4-6日	11	12	10
7-9日	14	21	13
10-29日	15	22	13
30-89日	3	4	5
90日～	0	0	1
合計	56	77	54

表5. 現地医療機関受診例の受傷部位および現地医療機関未受診例の受傷部位

2006年

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	3	0
頸部	0	0
上肢・肩	3	0
手・指	16	0
臀部	0	1
大腿部	0	2
下腿・足	11	20
合計	33	23

2006年

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	1	0
頸部	0	1
上肢・肩	5	2
手・指	23	0
臀部	0	2
大腿部	0	3
下腿・足	5	10
合計	34	18

2007年

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	5	0
頸部	0	0
上肢・肩	2	2
手・指	19	0
臀部・腰	0	3
大腿部	0	8
下腿・足	11	27
合計	37	40

2007年

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	2	0
頸部	0	0
上肢・肩	5	4
手・指	23	0
臀部・腰	0	0
大腿部	0	4
下腿・足	7	15
合計	37	23

2008年

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	0	0
頸部	0	0
上肢・肩	4	1
手・指	9	0
臀部・腰	0	5
大腿部	1	8
下腿・足	11	15
合計	25	29

2008年

受傷部位	素肌群	衣服群
顔面	1	0
頸部	0	0
上肢・肩	4	1
手・指	12	0
臀部・腰	0	0
大腿部	0	5
下腿・足	9	12
合計	26	18

表 6. 受診者が受傷した国または地域

受傷国名	2006年	2007年	2008年
タイ	40	38	20
中国	14	25	16
インド	6	10	16
フィリピン	7	16	8
インドネシア	11	10	5
他のアジア	9	21	17
中南米	4	8	7
北米	1	2	1
欧州	7	3	3
アフリカ	1	1	4
中近東	4	2	1
オセアニア	4	2	0
合計	108	138	98

表 7. 海外咬傷被害者における加害動物種

加害動物	2006年	2007年	2008年
イヌ	72	99	71
ネコ	20	17	13
サル	12	16	10
コウモリ	2	2	0
その他	2	4	4
合計	108	138	98

表 8. 当院における狂犬病曝露後発病予防被実施者の転帰

転帰	1990~99	2000~05	2006	2007	2008
6回完了	119	61	28	16	0
5回終了	72	303	56	91	88
転院	21	38	7	10	5
中止	13	24	13	11	4
脱落	6	12	4	10	1
合計	231	438	108	138	98

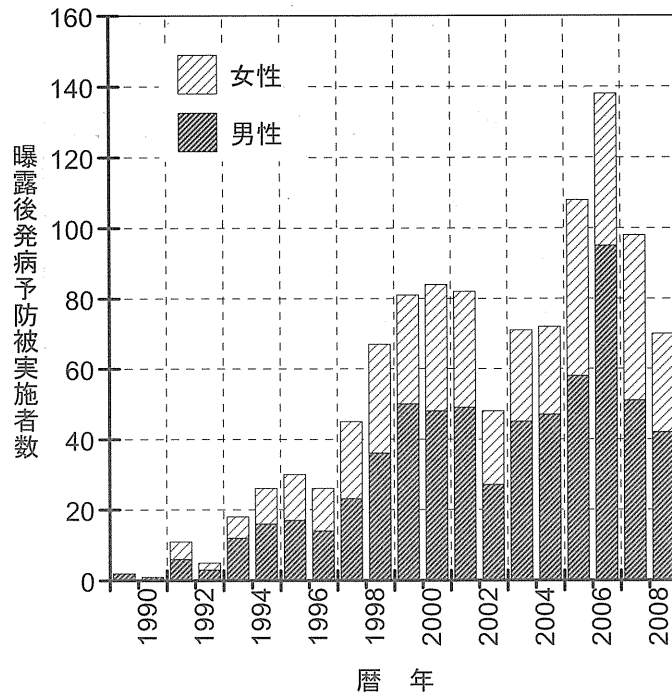


図1. 当院における年別狂犬病曝露後発病予防被実施者数

1990年から海外の狂犬病常在地でイヌなどの狂犬病危険動物による咬傷などを受けた被害者が狂犬病曝露後発病予防を受けるために当院を受診し始めた。その後2000年までは年々受診者数が上昇し、SARS流行の影響によりアジアへの旅行者が減少した2003年を除いて71~84名程度であった。しかし、2006年11月に狂犬病患者が2例発生した後は狂犬病曝露後発病予防希望者が急増し、2007年には年間138名に達したが、2008年には98名、2009年には70名と減少した。

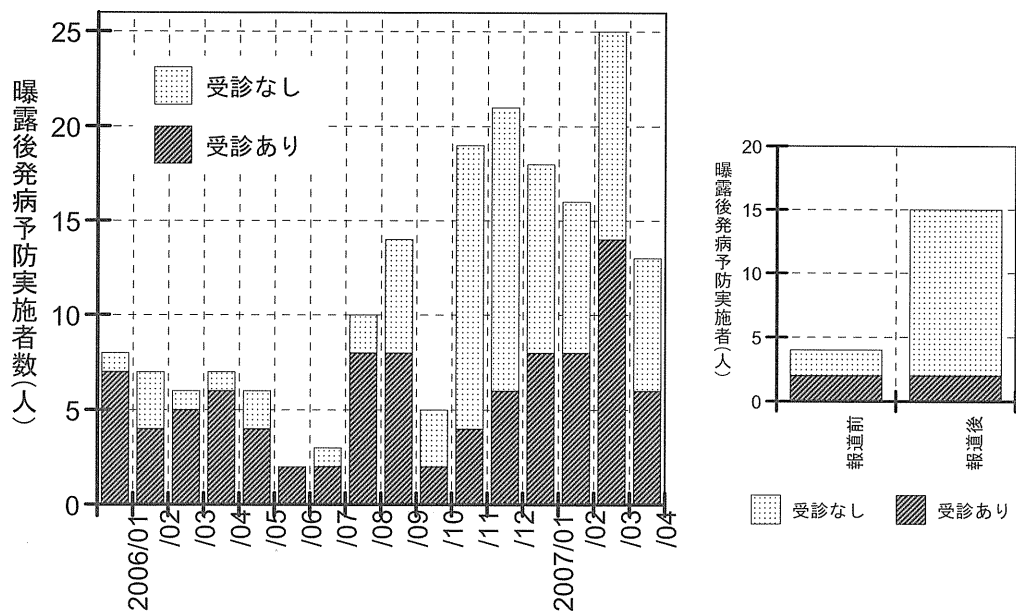


図2. 2006年1月から2007年4月までに当院ワクチン外来で狂犬病曝露後発病予防を受けた海外動物咬傷被害者数の月別推移。

輸入狂犬病発生が新聞などで報道された11月以降に曝露後発病予防実施者の数が急増した。特に2006年11月, 12月には現地の医療機関などで狂犬病ワクチン接種を受けずに帰国し(受診なし), 帰国後に狂犬病の情報を得て当院を受診した者が, 現地医療機関で狂犬病ワクチン接種を受けて帰国した者(受診あり)に比較して多くなった。

狂犬病の治療 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

協力研究者 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少数に過ぎない。6例目の救命例は狂犬病ワクチン及び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、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、それらの詳細は明らかでなく、かつ治療失敗例の報告も数多いことから、MRBは確立された治療法としての合意は得られていない。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。これまでに報告された救命例は、いずれも狂犬病ウイルスが各種検体より直接検出されておらず、抗体上昇により診断されている。これは、狂犬病ウイルスが発症早期に排除されていることが、発症後の転帰に影響することを示唆していると思われる。狂犬病ウイルスの早期排除には、曝露量、宿主の免疫応答などが予後に影響する可能性があり、今後これらの因子について更なる検討が必要であると思われる。

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、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

2004年までに、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。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、髄液抗体価も高値を示した。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、ほぼ完全に回復したとされているが、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 $230/\mu\text{l}$ (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 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。

上記の救命例の治療をもとに、後述する MRR Milwaukee rabies protocol (MRP) が試みられ、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)。

2009 年に米国より髄膜炎から集中治療を要さずに回復した症例で、後に狂犬病が判明した症例が報告された。41)

また、2011 年に MRP に準じた治療により回復した 1 例が報告されている。42)

上記 2 症例は、これまでの救命例と同様に、各種検体より狂犬病ウイルスは検出されず、狂犬病抗体の上昇が確認され、狂犬病と診断されたものであった。これは、症状出現時に狂犬病ウイルスが排除されてい

ることが、発症後の転帰に影響する可能性を示唆すると思われる。狂犬病ウイルスの早期排除に、ウイルスの曝露量、受傷の程度、宿主の免疫応答などが影響する可能性がある。狂犬病ウイルスの早期排除に関する因子を今後検討する必要があると思われる。

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。(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

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 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、ウイソコンシ

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、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 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、尿とある組織内にも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、唾液線、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。

<参考文献>

- 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* 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 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 hypothalamic/ 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 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>
- 38) Milwaukee rabies protocol version 3.1 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.
- 41) Presumptive abortive human rabies- Texas, 2009. *MMWR* 2010; 59: 185-190.
- 42) Recovery of a patient from clinical rabies- California, 2011; 61: 61-34

表 1 <2004 年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
副腎不全	5	
中心静脈圧上昇	5-21	BH4 補充
全般性脳血管痙攣（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