

分担研究報告書

狂犬病の治療 2012年改訂版

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、現在に至るまで、その改訂が行われている。2012年までに同様の治療を受けた4例の救命例が報告されたが、それらの詳細はすべてが明らかとはなっておらず、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、狂犬病確定例に対し、苦痛の軽減を目的とした緩和治療を推奨し、人工呼吸器の使用などの侵襲的処置は避けるべきとの立場をとっている。これまでに報告された救命例は、いずれも各種検体より狂犬病ウイルスが直接検出されておらず、抗体上昇によって診断に至っている。これは、発症早期における狂犬病ウイルスの排除が、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、ウイルスの変異、曝露量、宿主の免疫応答などが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。狂犬病患者に対する院内感染対策として、飛沫感染及び接触感染予防の順守が求められる。

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、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 4)。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

工呼吸器管理等を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者であり、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つ

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 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。

<7 例目>41)

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)

17 歳女性。2009 年 2 月 25 日に強い前頭部痛、羞明、嘔吐、頸部痛、めまい、および顔面と前腕の知覚異常を主訴に救急外来を受診した。頭痛は受診 2 週間前から出現していた。間欠的な失見当識を認め

(GCS=14)、項部硬直および 38.9 度の発熱も認められた。頭部 CT で異常を認めなかった。腰椎穿刺が施行され、白血球 $163/\text{mm}^3$ 、赤血球検出なし、リンパ球 97%、単球 3%、糖 61mg/dL であった。セフトリアキソンおよびデキサメサゾンの投与を行ったが、髄液培養陰性であり、両薬剤は中止された。3 日後に症状改善したため、退院した。

その後頭痛が再燃し、増悪した。3 月 6 日、羞明、嘔吐、頸部～背部を中心とした筋肉痛を訴えて別の病院を受診した。頭部 MRI では、年齢に比して側脳室拡大が著明であった。腰椎穿刺が再度施行され、蛋白 160mg/dL 、白血球 $185/\text{mm}^3$ 、赤血球 $1/\text{mm}^3$ 、リンパ球 95%、マクロファージ 5% であった。同日、小児専門治療機関に搬送され、入院した。

入院時、発熱はなく意識は声明で、見当識も正常であった。眼底検査では両側乳頭の辺縁不鮮明化が認められた。また左視野の一時的な狭窄を伴う羞明を認めた。入院当初は左上下肢の筋力低下を認めたが、その後改善した。腕から背部にかけて、搔痒感を伴う丘疹も認められた。感染性脳炎が疑われ、アシクロビル、セフトリアキソン、エサンプトール、イソニアジド、ピラジナミド、リファンピシンの投与が開始された。3 月 10 日、患者は右上下肢の感覚と筋力消失を訴えるようになり、脱力感も認められた。嘔吐回数が増加し、興奮状態および攻撃的になったが、翌日には症状は改善した。再度腰椎穿

刺を施行したところ、髄液圧の上昇が認められた。

脳炎と無菌性髄膜炎の精査目的で様々な検査が施行されたが、確定診断には至らなかった。3月10日、コウモリへの曝露歴が確認されたため、狂犬病が鑑別診断として浮上した。患者は、頭痛が出現するおよそ2カ月前、テキサス州でキャンプに行っていた際に洞窟に入り、飛んでいるコウモリと接触したことを思い出した。数匹のコウモリとの接触があったが、咬傷やひっかき傷などを受けた自覚はなかった。また、ペットとしてフェレットおよびイヌを飼っていたが、いずれも健康であり、定期健診を受けていた。

患者は狂犬病ワクチンの接種歴はなかった。3月11日、血清と髄液の狂犬病ウイルス抗体検査、唾液と項部皮膚生検による狂犬病ウイルスRNAのPCR法、項部皮膚生検による狂犬病ウイルス抗原の直接蛍光抗体法が疾病対策予防センター(CDC)で行われた。狂犬病ウイルス抗原およびRNAは検出されなかったが、IFAにより4本の血清および髄液検体で狂犬病ウイルス抗体が陽性となった。血清免疫グロブリンG(IgG)反応は上昇し、最大時の希釈率は8192倍であり、血清免疫グロブリンM(IgM)は32倍であった。髄液IgGも陽性となり、3月19日には希釈率が32倍であり、4月3日までに8倍まで低下した。髄液IgMは陰性であった。IFA陽性所見は、第三者による盲検法で行われたウエスタンブロット法により確認された。狂犬病ウイルスはリッサウイルス属の他のウイ

ルスと血清学的に交差反応を示す場合があるが、北米に生息するコウモリが媒介するラブドウイルスのうち、狂犬病ウイルスと血清交差反応を示す可能性があるものは、Kern Canyon virus(KCV)のみである。患者の皮膚、唾液、髄液を用いてPCR法を行ったが、KCVのRNAは検出されなかった。

3月14日、狂犬病陽性の結果を受け、狂犬病ワクチン接種およびHRIG 1500 IUの投与が行われた。免疫応答が高まることによる有害反応を懸念し、ワクチンの追加接種は施行されなかった。3月19日と3月29日に、迅速蛍光フォーカス抑制試験(RFFIT)により血清の狂犬病VNAが陽性となったが、髄液の狂犬病VNAは依然として陰性であった。

患者は保存的治療が継続され、集中治療は不要であった。3月22日、臨床症状が改善したため退院した。しかし頭痛が再燃したため3月29日に救急外来を受診した。この際、腰椎穿刺は施行されず帰宅した。しかし4月3日に頭痛と嘔吐を主訴に再度救急外来を受診し、今回は腰椎穿刺が施行された。髄液圧はいまだに上昇が認められた。腰椎穿刺後に頭痛は消失した。その後再入院することなく、フォローアップの外来も受診しなかった。

曝露後発病予防(PEP)の適応を評価するため、患者の親しい友人および親族、医療関係者に問診票を配布した。患者のボーイフレンドのみが基準を満たし、PEPを受けた。現在の患者およびボーイフレンドの状態は不明である。

<症例 8>42)

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)

2011 年 4 月 25 日、8 歳女児が上室性頻脈のために以前から処方されていたソタロールを服用する際に咽頭痛と嘔吐を訴え、かかりつけの小児科医を受診した。その後数日間で、嚥下困難が出現したため、水分を少量しか飲み込むことができなかったが、日常生活は可能であった。最初の受診から 3 日後、経口摂取不良のため地域の ED を再診し、脱水治療のため補液が行われた。その 2 日後、患児は腹部全体、頸部、背部の疼痛を訴え、再度 ED を受診したが、ウイルス性疾患の診断にて帰宅となった。5 月 1 日、咽頭痛、全身脱力、虫垂炎を示唆する腹痛を訴え、3 回目の ED 受診となった。患児は混乱状態で、脈拍 108/分、血圧 112/87mmHg、体温 35.9℃であった。頭部と腹部の CT 検査では、有意な所見は認められなかった。胸部 CT では、左下肺葉の無気肺のみを認めた。患児は造影剤を飲みこむ際に、喉を詰まらせた。動脈血液ガス分析で呼吸窮迫とアシドーシスが判明し、人工呼吸管理となった。補液、セフトリアキソン、アジスロマイシンの投与開始後、専門治療施設に搬送された。

小児集中治療室に入院時、神経学検査では両側の下肢脱力が認められた。5 月 1 日の血液検査では、白血球数 19,200/ μ L(基準値:3,700-9,400/ μ L)であった。この時点で、呼吸器検体の PCR 検査でライノウイルス

が検出されたこと以外、感染症関連の検査は陰性であった。電解質と腎機能は正常であった。CSF 検査では、白血球数 6/ μ L(基準値:0~5/ μ L)、蛋白 62mg/dL(基準値:10-45mg/dL)、糖 67mg/dL(基準値:45-75mg/dL)であった。薬物スクリーニング検査は陰性であった。その後数日間で、上行性弛緩麻痺、意識レベルの低下、発熱が出現した。脳 MRI 検査では、大脳皮質と大脳皮質下領域、脳室周囲白質に T2 および FLAIR 画像で異常信号を複数認め、制限拡散領域も認められた。筋電図では、主に脱髄型の運動症状優位の重篤な多発ニューロパチーの所見に合致しており、手足の遠位の筋肉の運動神経の刺激に対しても電気信号が認められなかった。細菌性肺炎とマイコプラズマ脳炎の可能性を考慮し、セフトリアキソン、レボフロキサシン、アジスロマイシンの短期投与を開始した。また、発作予防のためレベチラセタムの投与も開始した。

2011 年 5 月 4 日、カリフォルニア州公衆衛生局ウイルス・リケッチア疾患研究所 (VRDL) のカリフォルニア脳炎プロジェクトチームに、エンテロウイルス (EV) およびウエストナイルウイルス (WNV) の検査を緊急で実施するよう依頼した。エンテロウイルスとライノウイルスの交差反応は良く知られていることから、EV の分子学的検査が依頼された。呼吸器検体の EV およびライノウイルスの PCR 検査では、EV の RNA は検出されず、ライノウイルスが検出された。WNV の血清学検査は陰性であった。VRDL は臨床症状が狂

犬病と一致していることから、狂犬病検査を提案し、その後血清の間接蛍光抗体 (IFA) 試験で、狂犬病ウイルス特異的 IgG と IgM 抗体が検出された。

狂犬病が推定されたため、鎮静薬としてケタミンとミダゾラムを、大脳動脈血管攣縮の予防としてアマンタジンとニモジピンを開始した。また、ナトリウムレベルを $>140\text{mmol/L}$ に維持するため、フルドロコルチゾンと高張生理食塩液の投与を開始した。ヒト狂犬病免疫グロブリンおよび狂犬病ワクチンは接種されなかった。

入院 1 週目、患児は交感神経系の機能不全に陥り、著明な高血圧が認められた。エスモロールとニカルジピンの点滴静注、さらにはヒドララジンの間欠投与とアムロジピンの定期投与を必要とした。また、アデノシンを要する上室性頻脈も高頻度で認められた。これらの症状は、中心静脈カテーテルの位置を変更することで改善した。経頭蓋ドップラー超音波検査および頭部 CT 血管造影では、大脳動脈攣縮は認められなかった。

5 月 8 日、患者は自発的に頭を動かすようになった。その後数日間で、頭を更に動かすようになり、次に上肢、下肢の順で動かすようになった。力が徐々に回復したため、5 月 16 日に抜管し、患児は 1 週間後に小児病棟に移動した。5 月 31 日、左の下垂足のため、患児はリハビリテーション科に移された。6 月 22 日の退院時、認知機能障害はなく、歩行や日常生活動作に問題はなかった。

診断検査

CSF と血清の抗狂犬病ウイルス抗体検査、狂犬病 RNA 検出のための唾液と項部生検検体の PCR 検査、および狂犬病ウイルスのための項部生検検体の直接蛍光抗体法が実施された。VRDL と疾病対策予防センター (CDC) で、5 月 3 日から 6 月 9 日までに採取された複数の血清検体から、IFA により狂犬病ウイルス特異抗体が検出された。血清 IFA の力価は 5 月 11 日にピークとなり、IgG は 1:64、IgM は 1:160 であった (VRDL の結果)。CDC で実施された IFA でも、3 つの CSF 検体で狂犬病ウイルス特異抗体が検出された。IFA の力価は 5 月 8 日にピークとなり、IgG は 1:4、IgM は 1:8 であった。血清と CSF において、狂犬病ウイルス中和抗体は検出されなかった。同様に、狂犬病ウイルス抗原および RNA も全ての検体で検出はされなかった。

その他の感染性および非感染性の原因を特定するため、詳細な検査が実施された。しかし、陽性となったのは、民間検査機関で検出された *M. pneumoniae* IgM のみであった。発症から 4 カ月経ても、*M. pneumoniae* IgG へのセロコンバージョンは報告されていないが、IgM は陽性のままであった。PCR の再検査で、呼吸器スワブ検体中に *M. pneumoniae* 核酸が検出されたが、CSF 中には検出されなかった。呼吸器検体からの核酸検出では感染と定着が区別できず、中枢神経系で *M. pneumoniae* が検出されていないため、*M. pneumoniae* 陽性の結果は、狂

犬病ウイルス診断結果ほど重要とは考えられなかった。さらに、IgG セロコンバージョンが起こっていない状態でも IgM が検出されたことから、偽陽性の可能性が示唆された。

<狂犬病救命例の考察>

上記 8 症例は、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たことにより、狂犬病と診断されている。この事実は、遅くとも診断時には狂犬病ウイルスが排除されていることが、良好な転帰に寄与した可能性が示唆される。特に、症例 7 においては、集中治療を要せずに症状が改善しており、治療以外の要因が予後に影響することを強く示唆すると思われる。狂犬病ウイルスの早期排除に、ウイルスの変異、曝露量、受傷の程度、宿主の免疫応答などの影響が考慮される。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。

また、近年の救命例が北米の症例に限られていることから、狂犬病ウイルスの地域性及び由来する動物種による病原性の変化が、予後に影響している可能性も考慮される。

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。治療方針に統一された見解がない現状では、合併症への対応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行っており、MRP に特異的治療が述べられている 30)。

<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)。

リバビリンは、狂犬病にも応用され、本剤単独で投与された例があるが、臨床的な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ている 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>

これまでに、狂犬病発症例に対して、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、通常免疫グロブリンは血液脳関門を通過できないため 14)、投与後に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、有効性も明らかではない 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、発症後の抗狂犬病免疫グロブリンの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)>

これまでに述べたように、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、多くの症例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、フェン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。

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、治療は細部にわたり指示されている。MRP version3.1 の要点について、表 3 に示した。2012 年 9 月に、Version 4.0 が示されている (43)。Version 4.0 は、従来の MRP と異なり、これまで相

当の割合を占めていた、狂犬病治療の理論に関する記載が大きく削られたのと対照的に、治療、全身管理に関する記載がより詳細に記されており、患者に対する隔離の解除基準も触れている。これまで治療例における臨床的な知見の集積を反映し、実際の臨床で使用されることを強く意識された構成へと変更されている。なお、早期の MRP にて、治療に有用とされた BH4 の補充治療は、今回の改訂による推奨されず臓器における血管自動調節機能のマーカーとして位置付けられている。また、途上国においても、頭部外傷や破傷風が治療可能である医療機関では、MRP による治療が可能であると明示されている。途上国における治療可能な施設基準の概略を示すことで、MRP の実施を広く促す意図があると思われる。Version 4.0 の要点は、表 4 に記載した。

初期のプロトコールに準じた治療の結果についてみると、33 歳インド人の狂犬病症例では、入院 8 日目に死亡し (29)、2006 年の米国の 2 症例も死の転帰をとった (24)。

2010 年 1 月時点での、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った (38)(39)(40)。

2012 年 10 月までに、MRP に 30 例が登録され、更に 2 例の生存例が報告され、現在までに 4 例の生存が報告されている (37)。

これまでの経緯から、MRP の理論的根拠が明らかでなく、更なる実験室レベルでの研究の蓄積が必要との批判的意見は少なくない (29)。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。

先にも述べたが、狂犬病救命例には、早期のウイルス排除など要因が予後に影響している可能性があり、治療法が有効であったのか、宿主および狂犬病ウイルスに関わる因子が影響しているかは明らかではない。少なくとも、現時点で MRP の有効性が確立していると考えるのは早計である。

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)。近年改訂された MRP において、暫定的な患者隔離の解除基準が示されており (43)、併せて記載した。

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。

2012 年に改訂された MRP にて、狂犬病患者に対する隔離解除基準が示されており、血清中和抗体が、RFFIT 法、FAVN 法、あるいはそれ以外の方法で 0.5IU/mL 以上と確認され、唾液中の RT-PCR が 3 回陰性となった場合に、隔離の解除が可能としている。これまで、ヒト-ヒト感染は明らかとなっておらず、患者から医療従事者への感染の可能性は極めて低いと推定されるが、上記の基準は、二次感染対策の一つの指針になると思われる。

<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. Welil, et al. Rabies virus infection primary nerronal cultures and adult mice: failure to demonstrate evidence of exocitotoxity. *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 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 Jounal*.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
- 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
- 43) Milwaukee Protocol, version 4.0 (updated 9/13/2012)
http://www.chw.org/display/displayFile.asp?docid=33223&filename=/Groups/Rabies/Milwaukee_rabies_protocol.pdf

表 1 <狂犬病救命例> 17) 41) 42)

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
米国	2009	女	17	コウモリ咬傷	なし	なし
米国	2011	女	8	不明	なし	なし

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) version 3.1 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。

また、推奨される治療については、MRB version4.0にて変更が加えられている。ハイドロキシビオプテリン (BH4) の補充は、version4.0では、削除されている。

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
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 褥瘡予防を目的とした頻回の体位変換、予防的ヘパリン投与
副腎不全	5	
頭蓋内圧の上昇	5-21	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
体温変動	11-12	室温の調整
徐脈、心停止； 電氣的ペースキング 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	
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
塩類喪失	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	血清狂犬病抗体価測定 皮膚生検
終末期	14-19	
心筋炎、顕著な左室駆出率の低下	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 MRP Version 4.0 の要点 (43)

プロトコール

- 1: 狂犬病患者に、狂犬病ワクチン及び狂犬病免疫グロブリンを投与しない。
 - ・狂犬病免疫グロブリンは、生存のため必須となる髄液中の狂犬病抗体の産生を遅らせる。
 - ・限られたエビデンスは、コウモリ狂犬病における狂犬病ワクチン接種が生存に不利益であることを示している。
 - ・疫学的に予後が不良である狂犬病患者に対して、ウイルスに対する副次的効果へのエビデンスから、βインターフェロンを投与している。特に、中枢神経系での反応が乏しいことが多いイヌ狂犬病に対して考慮される。血清学的反応が成熟するまでの更なる一週間の猶予を得るために実施される。
- 2: 患者の隔離を継続
 - ・検査により証明されたヒト-ヒト感染は、臓器移植以外に証明されていない。
 - ・血清中和抗体が、RFFIT 法、FAVN 法、あるいはそれ以外の方法で 0.5IU/mL 以上に上昇した状態で、唾液中の RT-PCR が 3 回陰性となった場合に、隔離を解除することができる。
- 3: 検査にて確定した狂犬病患者を、頭蓋内圧モニタリングを含む集中治療が可能な医療機関へ搬送する。
 - ・頭部外傷あるいは破傷風の管理が可能であれば、途上国における医療機関で狂犬病への対応は可能である。
 - ・治療には、狂犬病の検査が可能な基準測定施設とリハビリテーション施設の利用が必要である。
- 4: 中心静脈カテーテル、尿道留置カテーテル、経鼻胃管を挿入する。経鼻空腸チューブの使用が、腸閉塞が狂犬病により出現する短期間 (5 日間) の栄養に推奨される。
- 5: 正常な血糖値を維持するために、十分な経腸、経静脈的栄養とともに低用量のインスリン投与 (1U/時 成人) を行う。
 - ・狂犬病の合併症と、髄液における糖新生とケトン産生の生化学マーカーが関連する。
 - ・インスリンが高用量ベンゾジアゼピン系鎮静剤に含まれるプロピレングリコール (安定剤) に関連したアルコール代謝産物及び乳酸アシドーシスを最小限に抑えるかもしれない。
- 6: 体液量と血清ナトリウム濃度 ($\text{Na} > 145\text{mEq/L}$) を保つ
 - ・入院後 5 日間に塩類喪失が生じるため、初期の 2 週間は等張液の使用が強く推奨される。
 - ・血清ナトリウム濃度を正常に保つために、初期の 2 週間は鉍質コルチコイド (小児 100mcg-成人 200mcg) を投与する。さもなければ、高張食塩水を投与しても、塩類喪失のコントロールが困難な場合がある。

・入院後 6-8 日及び 13-15 日に、脳動脈の痙縮に伴って、通常とは異なるタイプの脳浮腫が出現することがある。低ナトリウム血症に起因する脳浮腫は、この経過を更に悪化させる。

7: 通常のパラメータを用いて呼吸管理を行う。狂犬病患者において、血中二酸化炭素濃度の変化に対する反応性は保たれている。

・ヒト狂犬病患者において、繰り返し測定されたテトラヒドロキシピオプテリン (BH₄) の不足は、血圧下限値に関する血流自動調節機能の停止が予測される。これは、中等度の肺高血圧症に関与する可能性がある。

8: 致死的な自律神経障害 (狂犬病患者の 20%) を防ぐ。入院第 1 週は、積極的な鎮静が不可欠である。

・時に実施される神経学的診察も含め、刺激は最小限にとどめる。

・入院当初の 1 週間は、致死的な自律神経障害を予防するためケタミン 0.5-1.0mg/kg/h の投与が推奨される。狂犬病患者では、診断時から NMDA 受容体の刺激性作用体であるキノリン酸が高濃度に存在している。ケタミンは、これに拮抗する作用がある。

・ケタミンは、ベンゾジアゼピン系薬剤 (典型的には、ベンゾジアゼピン) とともに用いることで最もよくバランスが維持され、気管内吸引や体位変換時の血管反応性を十分に抑制できる。

・鎮静は、入院 7 日後より徐々に解除されるべきである。迷走神経は、この時点では既に機能を失っており、アトロピンも無効となっている。

・プロポフォールは相対的禁忌となる。プロポフォールは過鎮静を生じやすく、長期の使用により髄液中の乳酸アシドーシスを悪化させる可能性がある。

・バルビツール酸は免疫抑制作用を有するため、狂犬病ウイルスの除去に有効な免疫応答 (抗体価 血液 0.5IU/mL、髄液 1.0IU/mL) が得られるまでは、禁忌である。

・オピオイドや中枢性 α アドレナリン作用薬については、使用経験が乏しい。

・鎮静の監視は、脳波または BIS (Bispectral index) モニターにて行うことができる。我々は、バーストサプレッションまで鎮静を行うことを推奨しない。脳波が抑制される場合には、一時的に鎮静を控える。

9: アマンタジンは最初のプロトコールから含まれており、投与を行う。

・ヒト狂犬病において、髄液中の高濃度のキノリン酸の存在が証明されており、NMDA グルタミン酸受容体作用体となっている。アマンタジンは、この機序に対する神経保護作用がある。

10: リバビリンは、免疫抑制作用を有することから、もはや推奨されない。

11: 血管攣縮と臨床経過の悪化は入院後 6-8 日と 13-15 日に規則的に出現する。

・上記は、経頭蓋ドップラー法で有効なモニタリングされ、脳波または BIS モニターでも明らかにすることができる

・血管攣縮の予防に、ニモジピン (カルシウム拮抗薬 日本国内では未承認) の半量から全量投与が勧められる。

・ビタミン C (小児 250mg/日、成人 500mg/日、静注または経腸)

・使用可能ならば、サプロプテリン (5mg/kg/日 経腸) と L-アルギニン (0.5g/kg/日 経静脈または経腸) が、ニモジピンより優先して用いられる。

12: 深部静脈血栓症の予防が推奨される。

13: 褥瘡への注意が求められる。

14: 全体的な目標

・頭部をベッドより 30 度上げた位置に維持

・平均動脈圧 > 80mmHg (成人)

・中心静脈圧 8-12mmHg

・酸素飽和度 > 94%

・血中二酸化炭素分圧 35-40mmHg

・ヘモグロビン > 10mg%

・血清ナトリウム濃度 140-150mEq/L

・血清グルコース濃度 70-110mg% 低用量インスリン投与の使用下

・尿量の確保 >0.5cc/kg/時 (補液とともに) 入院第 5 病日にみられる塩類喪失の急速な進行と第 2

週以降に出現する尿崩症の可能性から、利尿剤の投与は避ける

15：深部体温を 35-37°C に維持する。患者体温は環境の温度に依存する。

- ・解熱剤は一般に狂犬病には無効である

表 5 狂犬病治療における院内感染対策 (32) (33) (43)

・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
- ・狂犬病患者の隔離解除基準：血清中和抗体が、RFFIT 法、FAVN 法、あるいはそれ以外の方法で 0.5IU/mL 以上に上昇した状態で、唾液中の RT-PCR が 3 回陰性となった場合に、隔離を解除できる。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表