

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。

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。

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. Welii, 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 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
- 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； 電氣的ペーシング 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。さもないと、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ビオプテリン (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 受容体の刺激性作動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動体となっている。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℃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、高压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。

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
今岡浩一	犬を飼うときに気をつけたい感染症	チャイルドヘルス	13	567-570	2010
Nomura, A., <u>Imaoka, K.</u> , Imanishi, H., Shimizu, H., Nagura, F., Maeda, K., Tomino, T., Fujita, Y., Kimura, M. and Stein, G.H.	Human <i>Brucella canis</i> infection diagnosed by blood culture	Emerg Inf Dis	16	1183-1185	2010
今岡浩一, 木村昌伸	日本におけるブルセラ症－感染症法施行前（1999年3月31日）まで－	病原微生物検出情報	33	186-187	2012
今岡浩一, 鈴木道雄, 慕蓉蓉	台湾におけるブルセラ症－33年ぶりの患者報告と届出疾患へ－	病原微生物検出情報	33	193-194	2012
今岡浩一, 木村昌伸, 勝川千尋	ブルセラ症－ブルセラ症検査マニュアル－2012	病原体検査マニュアル			2012
麻生さくら, 渡部信栄, 中村望, 細貝みゆき, 今岡浩一, 野本優二, 手塚貴文, 塚田弘樹	血液培養から分離された <i>Brucella melitensis</i> の一症例	医学検査	61	902-907	2012
今岡浩一	ブルセラ症の現状	化学療法の領域	28	138-148	2012
Nakato, G., Hase, K., Suzuki, M., Kimura, M., Ato, M., Hanazato, M., Tobiume, M., Horiuchi, M., Arashi, R., Nishida, N., Watarai, M., <u>Imaoka, K.</u> and Ohno, H.	Cutting Edge: <i>Brucella abortus</i> exploits a cellular prion protein on intestinal M cells as an invasive receptor	J. Immunol.	189	1540-1544	2012
Hotta, A., <u>Tanabayashi, K.</u> , Yamamoto, Y., Fujita, O., Uda, A., Mizoguchi T., and <u>Yamada, A.</u>	Seroprevalence of tularemia in wild bears and hares in Japan.	Zoonoses and Public Health	59	89-95	2012
Sharma, N., Hotta, A., Yamamoto, Y., Fujita, O., Uda, A., Morikawa, S., <u>Yamada, A.</u> , and <u>Tanabayashi, K.</u>	Detection of <i>Francisella tularensis</i> -specific antibodies in patients with tularemia by a novel competitive enzyme-linked immunosorbent assay.	Clinical and Vaccine Immunology	20	9-16	2013

Sekizuka T, Yamamoto A, Komiya T, Kenri T, Takeuchi F, Shibayama K, Takahashi M, Kuroda M and Iwaki M	<i>Corynebacterium ulcerans</i> 0102 carries the gene encoding diphtheria toxin on a prophage different from the <i>C. diphtheriae</i> NCTC 13129 prophage	BMC Microbiol	12	72-79	2012
鎌田知子、畑中章生、 田崎彰久、本多圭司、 角田篤信、喜多村健	茨城県で発見されたコリネバク テリウム・ウルセランスの1症例	日本耳鼻咽喉 科学会会報	115	682-686	2012
木全恵子、嶋 智子、 金谷潤一、磯部順子、 嶋 一世、廣田昌幸、 保田信一、綿引正則、 佐多徹太郎	ネコにおけるジフテリア毒素産 生型 <i>Corynebacterium</i> <i>ulcerans</i> および <i>Corynebacterium</i> 属菌保有 状況調査(2010-2011)第2報	富山県衛生研 究所年報	35	139-142	2012
El-Nahass, E., El-Habashi, N., Abdelaziz, A. A., Nayel, M., Kasem, S., Fukushi, H., Tsuji, H., Hirata, A., Sakai, H., Yanai, T	Kinetics and pathogenicity of oral infection by equine herpesvirus-9 in mice and suckling hamsters.	J Com Pathol	146	211-222	2012
Nayel, M., El-Dakhly, K., Aboulaila, M., Elsify, M., Hassan, H., Ibrahim, E., Salama, A., and Yanai, T.	The use of different diagnostic tools for <i>Babesia</i> and <i>Theileria</i> parasites in cattle in Menofia, Egypt.	Parasitol Res	111	1019- 1024	2012
Murai, A., Inoue, M., Sakai, H. and Yanai, T.	Pathological features of <i>Mycobacterium kansasii</i> infection in black bearded Sakis (<i>Chiropotes Satanas</i>)	J Comp Pathol	147	566-569	2012
Hirata, A., Tachikawa, Y., Hashimoto, K., Sakai, H., Kaneko, A., Suzuki, J., Eguchi, E., Shigematsu, K., Nikami, H., Yanai, T.	Spontaneous T/NK-cell lymphoma associated with Simian Lymphocryptovirus in a Japanese Macaque (<i>Macaca fuscata</i>)	J Com Pathol	148	43-46	2013
El-Habashi, N., Kato, Y., EL- Nahass, E., Fukushi, H., Hirata, A., Sakai, H., Kimura, J. and Yanai, Y.	An ocular infection model using suckling hamsters inoculated with equine herpesvirus 9 (EHV-9): kinetics of the virus and time-course pathogenesis of EHV-9-induced encephalitis via the eyes	Vet Pathol	50	56-64	2013
Aboelhadid, S.M., El-Dakhly, K.M., Yanai, T., Fukushi, H., Hassanin, K.M.	Molecular characterization of <i>Echinococcus granulosus</i> in Egyptian donkeys	Vet Parasitol	In press		
岸本寿男、木田浩二	ペットからの感染症 11 Q 熱	小児科	54	73-80	2013

特集

子どもと動物との暮らしを考える

6

犬を飼うときに
気をつけたい感染症
 国立感染症研究所獣医学部第一室 いまおかこういち 今岡浩一

はじめに

今、日本では、全世帯数の約19%にあたる943万世帯で、1,310万頭の犬がペットとして飼われています(ペットフード協会、2008年調べ)。他の動物に比べもっとも早く家畜化された犬は、現在では、単に番犬としてではなく、もっとも身近な伴侶動物として、人に心の安らぎや喜びを与え、命の大切さを教えてくれる存在になっています。ただ、つきあいが長いからといって、その習性や病気についてきちんと理解できているでしょうか。近年の少子高齢化や核家族化、室内飼育犬の増加は、ますます犬と人の距離を縮めています。一般的に、動物から人への病原体の伝播は、その距離が近いほど容易になります。あらためて、犬から感染する可能性のある病気について、知っておく必要があるのではな

いでしょうか。犬から感染することがあるおもな感染症について、表1にまとめました。

こうしょう そうしょう
 咬傷・搔傷やなめられること
 による感染

動物咬傷の60%が犬によるといわれます。犬にかまれた場合、成人では手足をかまれることが多いのに対して、幼児では頭や首をかまれることが多く、感染症を発症しなくても重篤な外傷を負うこともあります。犬咬傷の4~20%で、傷口から侵入した病原体により感染症を発症するといわれています。もちろん、ブドウ球菌など人の皮膚に常在している菌によることも多いのですが、それ以外の代表的なものとして、犬の口腔内常在菌であるパストレラ菌感染によるパストレラ症しゅちやうがあります。おもな症状は傷口の発赤、腫脹、痛みですが、皮下に特徴的な蜂窩織

炎えんや、近くのリンパ節がはれることもあります。症状が出るのが早いことが大きな特徴で、早いときは1時間以内に発症します。傷口や口のまわりをなめられても感染することがあり、注意が必要です。

かまれたときには、傷口を奥の方まで流水でよく洗います。傷が大きいときや深いときは医療機関を受診します。同じく犬の口腔内常在菌であるカブノサイトファーガ菌による感染症もありますが、こちらは40歳代以上に患者が多く、乳幼児では非常にまれです。

名前がよく知られている狂犬病は、世界中で毎年5万人以上も死亡しており、海外では非常に問題になっています。ただ現在、犬を含めて国内に狂犬病に感染している動物はいません。2006年に2名の患者報告がありましたが、どちらもフィリピンで狂犬病の犬にかまれ、国内で

著者プロフィール 1990年東京大学大学院博士課程修了。国立公衆衛生院(現 国立保健医療科学院)を経て、2002年より現職。獣医師。農学博士。専門は人獣共通感染症学。著書は「動物由来感染症—その診断と対策—」(真興交易, 2003年)など。

表1 犬から感染することがあるおもな感染症

	病名	病原体	感染経路	おもな症状	備考
細菌	パストレラ症	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>P. canis</i> ほか	咬傷, なめられる	局所のはれ, 痛み, 蜂窩織炎	犬咬傷による感染症では 代表的 犬の口腔内常在菌
	カプノサイトファーガ症	<i>Capnocytophaga canimorsus</i> , <i>C. cynodegmi</i>	咬傷, なめられる	敗血症, 髄膜炎など	乳幼児の患者は少ない 犬の口腔内常在菌
	犬ブルセラ症	<i>Brucella canis</i>	流産時の悪露, 血液等への接触	インフルエンザ様, 肝腫, 脾腫	国内の犬の5%程度が感 染歴を持つ
	カンピロバクター症	<i>Campylobacter jejuni</i> , <i>C. coli</i>	糞口感染	倦怠感, 頭痛, 発熱, その後嘔吐, 下痢	下痢症の子犬で多い
	エルシニア症	<i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Y. pseudotuberculosis</i>	糞口感染	発熱, 下痢, 腹痛	犬は不顕性感染が多い
	レプトスピラ症	<i>Leptospira interrogans</i>	尿, 尿で汚染した物 への接触	発熱, 悪寒, 筋肉痛, 重症時は黄疸, 腎機能 障害	犬からの感染はほとんど みられなくなった 犬用ワクチンあり
ウイルス	狂犬病 (現在, 国内感染 はない)	<i>Rabies virus</i>	咬傷	発症すると100%死亡	国内の犬で感染はみられ ない
真菌	皮膚糸状菌症	<i>Microsporum canis</i> , <i>Trichopyton mentagrophytes</i>	接触	頭部白癬 (円形脱毛, フケ), 体部白癬 (環 状皮疹), ケルスス禿瘡	症状を示さず, 被毛に付 着しているだけの動物も いる
	エキノコックス症	<i>Echinococcus multilocularis</i>	糞口感染	肝臓に寄生, 肝機能障 害, 黄疸	北海道に多いが, 本州で も感染犬の報告
寄生虫	ウリザネ糸虫症	<i>Diphilidium caninum</i>	感染ノミを飲み込 む, 犬になめられる	不機嫌, 食欲不振, 腹痛, 下痢	患者の大半は乳幼児
	犬糸状虫症	<i>Dirofilaria immitis</i>	感染蚊が媒介	咳, 胸痛, 肺栓塞, 皮下腫瘍	犬への予防薬投与が有効
	犬回虫症	<i>Toxocara canis</i>	糞口感染	眼移行型 (ブドウ膜炎, 眼内炎), 内臓移行型 (肝腫脹, 肺炎)	妊娠中に胎盤を介して子 犬に感染
	東洋眼虫症	<i>Thelazia callipaeda</i>	メマトイが媒介	異物感, 結膜炎症状	乳児や高齢者が多い
	疥癬	<i>Sarcoptes scabiei</i>	接触	丘疹, 皮膚炎, 痂皮, かゆみ	近年は減少

発症したケースです。したがって、もし国内の犬にかまれても狂犬病の危険はありません。

接触による感染

皮膚糸状菌症 (白癬) は、犬小胞子菌や毛癬菌など真菌類による感染症です。犬では脱毛, 発疹, フケの

付着など皮膚病変が現れる場合と、単に被毛に真菌が付着している場合があります。これら感染犬とスキンシップをすることで人は感染します。頭部白癬 (しらくも) は子ども

に多く、毛髪に覆われる部分にかゆみをともなう、フケの付着した円形の脱毛斑がみられます。体部白癬(ゼニタムシ)は、体や四肢、顔面に周辺の盛り上がった、かゆみをともなう環状の皮疹を示します。まれですが、ひどい場合には頭部深在性白癬としてケルスス禿瘡とくそうになることがあります。患者は子どもが多く、発赤、腫脹、痛みをともなう膿胞が多数出現し、やがて脱毛してかさぶたで覆われます。犬を清潔に保ち、皮膚病の症状がみられたら、動物病院で治療します。感染動物には接触しないこと、接触した場合は手などをさわったところをよく洗うことが重要です。発症した場合はすぐに医療機関を受診します。

排泄物に汚染されたものによる経口感染

カンピロバクター菌やエルシニア菌は、犬も高率に腸内に保菌しており、糞便中に排出されます。そのため、これに汚染した食品の喫食や感染犬に接触して菌が手指に付着し、口や食べ物をさわることによって経口的に感染します。発熱、下痢、腹痛を示します。

犬回虫は、妊娠中に母犬の胎盤を通して子犬に感染します。成虫は生後2~3か月の子犬に多くみられます。糞便中に排出され1週間程度経過して、幼虫を中に含んだ回虫卵を経口的に摂取することで人は感染します。感染後、幼虫が眼に移行し、

ブドウ膜炎や眼内炎を起こす場合と、肝臓や肺などに移行し肝腫大や肺炎症状を示すことがあります。排出直後の新鮮卵には感染性はないので、糞便の後始末をすぐに行ない、動物や部屋を清潔に保つことが重要です。犬は定期的に糞便検査を行ない、感染している場合は駆虫薬を使用します。

ベクターを介した感染

感染源動物から病原体を人に運ぶ無脊椎動物をベクターといいます。犬糸状虫症は蚊がベクターとなっています。感染犬の血を吸った蚊が、人を吸血することで感染します。肺に病巣をつくることが多く、咳、胸痛、肺栓塞を起こします。胸部X線検査で肺ガンと間違われて発見されることが多いようです。犬に対して、感染しないように予防薬を使用すること、ベクターである蚊の駆除や、蚊に刺されないようにすることが有効です。

まれですが、ウリザネ条虫症は、とくに“はいはい”を始めた乳幼児で気をつけたい病気です。犬の腸に感染しているウリザネ条虫の卵が糞便と一緒に排出され、これを食べたノミの体内で幼虫になります。手指についたノミを飲み込んだり、ノミや幼虫を口のまわりにつけた犬に、口のまわりをなめられたりして感染します。食欲不振や腹痛、下痢を示します。卵は人への感染力はありません。ベクターであるノミの駆除や

糞便の処理など、飼育環境を清潔に保つことが必要です。

東洋眼虫症は、体長3~4mm程度のハエの一種“メマトイ”がベクターになります。成虫は動物の眼の結膜嚢に感染し、涙液中に子虫を生み出します。メマトイは涙をなめるときに子虫を体内に取り込み、子虫はメマトイの体内で発育し、感染性の幼虫になります。幼虫を持ったメマトイが、人の眼に飛び込んだり、涙をなめたりしたときに感染します。患者は、メマトイを自分で追い払えない乳児や高齢者に多くなっています。感染すると、異物感や結膜炎症状を示し、結膜嚢に成虫がみられます。犬、人ともにメマトイとの接触を避けるようにします。

感染症にならないためには？

犬由来感染症にならないためには、①犬、②感染経路、③人、それぞれに予防対策を考えることができます。

1) 犬

- ・入手するときには信頼のおけるペットショップや動物愛護センターの譲渡犬、知人から入手する。

- ・健康状態が良好な犬を選び、かかりつけの動物病院をつくり、定期的に犬の健康管理を行なう。

- ・衛生的なえさや水を与える(生肉は与えてはいけません)。

- ・性格の穏和な犬を選び、かみぐせや引っかきぐせがつかないようにする(しつけをきちんとする)。

・群れ(家庭内)での順位づけをはっきりさせる(子どものほうが犬よりも上位である)。

・ワクチンや予防薬を使用して、犬の病気を予防する。

2) 感染経路

・トイレのしつけをきちんとし、室内で糞尿をさせない。

・食べ残しのえさ、落ちた犬の毛などはすぐに掃除して、飼育場所を清潔に保つ。

・他の動物やベクターが外部から侵入するのを防ぐ。

3) 人

・乳幼児だけを犬と一緒にしない(とくに5~6歳くらいまでは、必ず大人がそばにつきそう)。

・知らない犬、様子のおかしい犬には近づかない、手を出さない。

・犬を驚かせるようなこと、いやがることや、じゃまをしない(えさを食べている、寝ている、子犬の世話をしているときなど)。

・過剰なスキンシップはやめる(口のまわりをなめさせる、口移しの

えさ、食器の共用、一緒に寝る、一緒に入浴するなど)。

・さわった後は、手指をきちんと洗う。

・日頃から自分たちの健康にも気をつけて、感染症に抵抗力のある体をつくる。

以上、犬由来感染症を防ぐためのいくつかのポイントを示しました。

犬を飼育するうえでの基本的なマナーや、その習性を理解したうえで、その接し方を考え、感染症を防ぐことができれば、お互いに幸せに過ごすことができます。

おわりに

近年は、家庭でも簡単にインターネット経由でいろいろな情報を手に入れることができます。犬だけでなく、動物一般からの感染症(動物由来感染症)についてもいろいろな情報が得られます。ただ、なかには誤った情報も見受けられますので、国立感染症研究所(<http://www.nih.go.jp/niid/index.html>)、検疫所([\[www.forth.go.jp/\]\(http://www.forth.go.jp/\)\)、動物衛生研究所\(<http://niah.naro.affrc.go.jp/index-j.html>\)、米国CDC\(<http://www.cdc.gov/healthypets/>\)などの公的機関や、その病気について実際に調査・研究している大学や研究所の先生方が書かれたページを参考にされるといいでしょう。](http://</p></div><div data-bbox=)

参考文献

- ・今岡浩一：犬にかまれた！ どうしよう。チャイルドヘルス 10：768-771, 2007
- ・今岡浩一：犬，猫由来細菌感染症。獣医学雑誌 13：65-70, 2009
- ・岸本寿男，山田章雄(監修)：ズーノーシスハンドブック。メディカルサイエンス，2009
- ・神山恒夫，高山直秀(編)：子どもにうつる動物の病気。真興交易，2005
- ・厚生労働省健康局：愛玩動物の衛生管理の徹底に関するガイドライン 2006。(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/02.html#2>)
- ・環境省自然環境局：人と動物の共通感染症に関するガイドライン。2007 (http://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/2_data/pamph.html)

This report demonstrates an apparently paradoxical inverse relationship between a positive RDT result and severity of illness among patients with pandemic (H1N1) 2009. This observation cannot be explained by differences in the time to access to medical care, performance of RDT (7), or prior antiviral therapy. Variants of pandemic (H1N1) 2009 virus may preferentially infect the lower respiratory tract in certain hosts (8). Invasive properties of pandemic (H1N1) 2009 virus and severity of illness may be more closely related to heterogeneity in host immunity than to viral load (9). US Centers for Disease Control and Prevention guidance advises that “hospitalized patients with suspected influenza should receive immediate empiric antiviral treatment..., a negative RIDT or DFA test result does not exclude influenza virus infection...” (10). Moreover, this guidance also recommends that collection of lower respiratory tract specimens may be useful for reverse transcription-PCR testing to improve diagnosis for patients suspected of having severe lower respiratory tract disease caused by pandemic (H1N1) 2009 virus. The current findings strongly support this recommendation, particularly for severely ill patients.

Acknowledgment

We thank Calvin M. Kunitz for critically reviewing the manuscript.

Y.-C.C. was supported by grant DOH99-TD-B-111-001 from the Department of Health, Taiwan.

Tsui-Mai Kao, Un-In Wu, and Yee-Chun Chen

Author affiliations: National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; and National Taiwan University College of Medicine, Taipei

DOI: 10.3201/eid1607.100105

References

1. World Health Organization. New influenza A (H1N1) virus: global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:249–57.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) virus—United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:826–9.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on case definitions to be used for investigations of novel influenza A (H1N1) cases [cited 2009 May 31]. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/casedef.htm>
4. World Health Organization. CDC protocol of real-time RT-PCR for swine influenza A (H1N1) [cited 2010 Jan 20]. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCrealtimeRTPCRprotocol_20090428.pdf
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818–29. DOI: 10.1097/00003246-198510000-00009
6. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286:1754–8. DOI: 10.1001/jama.286.14.1754
7. Cheng PK, Wong KK, Mak GC, Wong AH, Ng AY, Chow SY, et al. Performance of laboratory diagnostics for the detection of influenza A (H1N1) virus as correlated with the time after symptom onset and viral load. *J Clin Virol.* 2010;47:182–5. DOI: 10.1016/j.jcv.2009.11.022
8. Yeh E, Luo RF, Dynner L, Hong DK, Banaei N, Baron EJ, et al. Preferential lower respiratory tract infection in swine-origin 2009 A (H1N1) influenza. *Clin Infect Dis.* 2010;50:391–4. DOI: 10.1086/649875
9. Meunier I, Pillet S, Simonsen JN, von Messling V. Influenza pathogenesis: lessons learned from animal studies with H5N1, H1N1 Spanish, and pandemic H1N1 2009 influenza. *Crit Care Med.* 2010;38(Suppl):e21–9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c8b4d5
10. Centers for Disease Control and Prevention. Interim recommendations for clinical use of influenza diagnostic tests during the 2009–10 influenza season [cited 2010 Apr 8]. http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm

Address for correspondence: Yee-Chun Chen, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, No. 7 Chung-Shan South Rd, Taipei 100, Taiwan; email: yeechunchen@gmail.com

Human *Brucella canis* Infections Diagnosed by Blood Culture

To the Editor: Brucellosis is a worldwide zoonosis caused by *Brucella* spp. The 4 species known to infect humans are *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus*, and *B. canis* (1). Since 1999, 11 cases in Japan have been reported. Although no bacteria were isolated, serum antibody detection indicated that 4 were caused by *B. melitensis* or *B. abortus* acquired abroad and the other 7 by *B. canis* (2). Of these 7 patients, 2 were presumed to have received their infection from dogs, and the sources of infection for the other 5 are unclear. We report 2 cases of *B. canis* infection diagnosed by blood culture.

Patient 1 was a 71-year-old male pet shop manager with hypertension. He came to Chubu Rosai Hospital, Nagoya, Japan, on August 9, 2008, after having fever and fatigue for 3 weeks, which were nonresponsive to third-generation cephalosporins. At the time of admission, his temperature was 37.8°C, but physical examination findings were unremarkable. On day 2, gram-negative coccobacilli were detected in a culture of blood collected at the time of admission. Ceftriaxone (1 g 1×/d) was administered, but fever persisted. On day 5, coccobacilli were growing poorly on culture media. Because the patient's history indicated the possibility of a zoonotic disease, doxycycline (100 mg 2×/d) was administered. Thereafter, the patient's fever and generalized symptoms resolved. The blood specimen and isolated bacteria were sent to the National Institute of Infectious Disease, *B. canis* was identified by combinatorial PCR (3). Serum tube agglutination test indicated an antibody titer against *B. canis* of 1,280 (Table). On day 10, streptomycin (1 g 1×/d) was added to the treatment regimen. On day 33, the patient was discharged; his laboratory

values were almost within reference limits, and he continued taking doxycycline for 6 weeks and streptomycin for 2 weeks.

Patient 2, a previously healthy 44-year-old co-worker of patient 1, exhibited similar signs and symptoms—fever and general fatigue—that started around the same time as for patient 1 (3 weeks before August 9, 2008). Physical examination findings at that time were unremarkable. Blood tests indicated moderate liver dysfunction. Treatment with fosfomycin was not effective. On August 19, the day after the diagnosis of brucellosis was made for patient 1, patient 2 came to Chubu Rosai Hospital, where *B. canis* was identified from blood culture. Serum antibody titer was 320 (Table). This patient was treated with doxycycline (100 mg 2×/d) plus rifampin (600 mg 1×/d) for 6 weeks. All signs, symptoms, and liver dysfunction resolved.

Neither patient had an immune disorder. About 2 months before illness onset they had each handled, without protection, the placenta of an aborted dog fetus. Negative antibody results were obtained for other persons at risk for infection: laboratory workers who were exposed to the patients' specimens, the patients' families, and a veterinarian who had been stuck by a needle when collecting blood from pet shop dogs to examine for antibody against *B. canis*. We prescribed doxycycline plus rifampin for 3 laboratory workers because brucellosis is among the most commonly reported laboratory-acquired bacterial infections and because postexposure prophylaxis is

recommended for persons at high risk for exposure (4).

Several days after identification of *B. canis* for patient 1, the dogs in the pet shop (37 dogs, 23 adults and their 14 puppies) were examined for antibody against *B. canis* by using the microplate agglutination test (5) and for the *B. canis*-specific gene by combinatorial PCR (3). A total of 6 dogs were positive for antibody (titers 320–5,120) and the specific gene; 5 were positive for antibody only (titers 320–5,120), and 4 were positive for the specific gene only. Only adult dogs had positive results. Blood cultures were positive for 6 dogs that were antibody positive. Dogs that were determined by any method to be infected and their puppies (with negative test results) were euthanized. Since January 2008, a total of 8 puppies from the infected dogs had been sold; they were located, tested, and found to not have antibody against *B. canis*. The local government reported this information to the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, and the ministry shared the information with related organizations.

Caution is necessary when basing diagnosis on serum tube agglutination test because *B. canis* has rough surface antigen and does not cross-react with *B. abortus* antigen (smooth *Brucella* spp.), which is usually used to diagnose brucellosis (1). Furthermore, because brucellosis is relatively rare and signs and symptoms are nonspecific, the number of cases reported is thought to be underestimated (6–8). A recent report showed that 2.5% of dogs in Japan have antibody against

B. canis, but adult dogs are rarely seriously ill despite this generalized systemic infection (5,9). Thus, if a febrile person has signs and symptoms of unknown cause and a history of close contact with dogs, brucellosis should be considered and appropriate action to prevent spread of infection should be taken.

**Atsushi Nomura,
Koichi Imaoka, Hajime Imanishi,
Hideaki Shimizu,
Fumiko Nagura, Kayaho Maeda,
Tatsuhito Tomino,
Yoshiro Fujita,
Masanobu Kimura,
and Gerald H. Stein**

Affiliations: Chubu Rosai Hospital, Nagoya, Japan (A. Nomura, H. Imanishi, H. Shimizu, F. Nagura, K. Maeda, T. Tomino); National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan (K. Imaoka, M. Kimura); Toyota Memorial Hospital, Toyota, Japan (Y. Fujita); and University of Florida, Gainesville, Florida, USA (G. Stein)

DOI: 10.3201/eid1607.090209

References

1. World Health Organization. Brucellosis in humans and animals [cited 2010 May 12]. http://www.who.int/csr/resources/publications/deliberate/WHO_CDS_EPR_2006_7/en/
2. Imaoka K. Brucellosis (1999.4–2007.3). Infectious agents surveillance report [in Japanese]. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare; and National Institute of Infectious Diseases, 2007;28:227–8.
3. Imaoka K, Kimura M, Suzuki M, Kamiyama T, Yamada A. Simultaneous detection of the genus *Brucella* by combinatorial PCR. *Jpn J Infect Dis*. 2007;60:137–9.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory-acquired brucellosis—Indiana and Minnesota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:39–42.
5. Kimura M, Imaoka K, Suzuki M, Kamiyama T, Yamada A. Evaluation of microplate agglutination test (MAT) for serological diagnosis of canine brucellosis. *J Vet Med Sci*. 2008;70:707–9. DOI: 10.1292/jvms.70.707
6. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:775–86. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70286-4

Table. Laboratory data for 2 patients infected with *Brucella canis*, Japan, 2008

Patient no.	Isolation of <i>B. canis</i> by blood culture	<i>B. canis</i> titer (date of sample collection)*	<i>B. abortus</i> titer (date of sample collection)*
1	+	1,280 (Aug 11) 1,280 (Sep 30) 320(Nov 4)	<40 (Aug 11)
2	+	320 (Aug 19) 320 (Oct 7) 160 (Nov 11)	<40 (Aug 19)

*Titers determined by serum tube agglutination test.

7. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med*. 2005; 352:2325–36.
8. Lucero NE, Escobar GI, Ayala SM, Jacob N. Diagnosis of human brucellosis caused by *Brucella canis*. *J Med Microbiol*. 2005;54:457–61. DOI: 10.1099/jmm.0.45927-0
9. Greene CE, Carmichael EL. Canine brucellosis. In: C.E. Greene, editor. *Infectious diseases of the dog and cat*, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2006. p. 369–81.

Address for correspondence: Atsushi Nomura, Department of Nephrology, Chubu Rosai Hospital, 1-10-6 Komei, Minato-Ku, Nagoya 455-8530, Japan; email: naotmuusria@yahoo.co.jp

日本におけるブルセラ症 —感染症法施行前（1999年3月31日）まで—

Literature review of brucellosis in Japan since 1933 until enactment of Infectious Diseases Control Law on April 1, 1999

(IASR Vol. 33 p. 186-187: 2012年7月号)

日本で、ブルセラ症が感染症法により届出疾患となる以前（～1999年3月31日）の患者について文献報告を元に調査した。その結果を表1に示す。

国内での最初の症例報告は、1933年に西川が報告した京都での *Brucella abortus* 感染と思われる女性の症例である 1)。その当時、京都府では菌を保有する牛が 20%、また、感染牛を飼育する牧場は 82%にもおよぶ牛ブルセラ病流行地域であった。患者は、牛乳を温めて飲用していたが、殺菌目的の加熱は行っておらず、そのため感染したと考えられた。診断は凝集反応により行い、家畜ブルセラ菌特異的抗体が検出されている。

**B. abortus* 感染症は、1897年に牛の流産胎仔から *B. abortus* を発見した Bang にちなんで、バング氏病と呼ばれていた。また、国内の牛からの最初の菌分離は 1916年であり、国内に蔓延していた。

その後、1962年に鶴見が 1933～1962年までの報告を調査し、まとめて発表している 2)。それによると、上述した症例を含めてこの間に男性 34名、女性 17名の 51例の報告があり、このうち 6例が死亡したとされている。患者の年齢は 20～40歳が多くなっていた。国外感染・発症後帰国が 3例、患者検体の検査等による検査室感染が 13例と非常に多く、その他国内で感染したと推定されるものが 34例である。これら症例のうち *B. melitensis* 感染は、検査室感染を除きすべて輸入症例であった。家畜関係の職業に従事している者に多い傾向があった。症状は、波状熱、全身倦怠感などで、死亡例は心内膜炎、敗血症、脊椎ブルセラ症などであった。

**B. melitensis* は過去から現在まで国内の家畜で感染報告はない。

その後も報告が散見されるが、渡航歴が無く、国内で感染したと考えられる *B. abortus* 感染症例 3-5) もある。

B. melitensis 感染では、海外で感染し、帰国後に国内で発症した輸入症例が報告されてい