

- 931-942.
- 20) Enright JB, et al. The effects of corticosteroids on rabies in mice. *Can J Microbiol* 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 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
- 43) Milwaukee Protocol, version4.0 (updated 9/13/2012). http://www.chw.org/display/displayFile.asp?docid=33223&filename=/Groups/Rabies/Milwaukee_rabies_protocol.pdf
- 44) Sawang Kerdangakonwut, et al. Survival of rabid rabbits after intrathecal immunization. *Neuropathology* 2014; 34, 277–283
- 45) Vigerelli H, et al. Bufotenine is able to block rabies virus infection in BHK-21 cells. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2014 Oct 13;20(1):45.
- 46) Mattner F, et al. Adverse effects of rabies pre- and postexposure prophylaxis in 290 health-care-workers exposed to a rabies infected organ donor or transplant recipients. *Infection.* 2007 Jun;35(4):219-24.

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、その詳細は不明なものもあり、治療効果の再現性は確認されていない。

推奨される治療について、MRB version 4.0 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、version 4.0 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、	4	鎮静・麻酔深度の強化、経静脈的ペースメ

心拍停止 ペースメーカーの必要、完全房室ブロック		一カー、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	
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 週間は鈣質コルチコイド (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關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、サブプロテリン（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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. Eun-Sil Park, Michio Suzuki, Masanobu Kimura, Keiji Maruyama, Hiroshi Mizutani, Ryuichi Saito, Nami Kubota, Tetsuya Furuya, Tetsuya Mizutani, Koichi Imaoka, Shigeru Morikawa. Identification of a natural recombination in the F and H genes of feline morbillivirus. *Virology*, 2014, 468-470: 524-531
2. Tani H, Iha K, Shimojima M, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Kawaoka Y, Nakasone N, Ninomiya H, Saijo M, Morikawa S. Analysis of Lujo virus cell entry using pseudotype vesicular stomatitis virus. *J Virol*. 2014, 88(13):7317-7330.
3. Yanagihara R, Gu S H, Arai S, Kang H J, Song J W. Hantaviruses: Rediscovery and new beginnings. *Virus Research*. 187:6–14. 2014
4. Bennett S N, Gu S H, Kang H J, Arai S, Yanagihara R. Reconstructing the evolutionary origins and phylogeography of hantaviruses. *Trends in Microbiology*. 8:473-482. 2014
5. Gu S H, Lim B K, Kadjo B, Arai S, Kim J A, Nicolas V, Lalis A, Denys C, Cook J A, Dominguez S R, Holmes K V, Urushadze L, Sidamonidze K, Putkaradze D, Kuzmin IV, Kosoy M Y, Song J W, Yanagihara R. Molecular phylogeny of hantaviruses harbored by insectivorous bats in Côte d'Ivoire and Vietnam. *Viruses*. 6:1897-1910. 2014
6. Hamamoto N, Uda A, Tobiume M, Park C-H, Noguchi A, Kaku Y, Okutani A, Morikawa S, Inoue S. Association between RABV G Proteins Transported from the Perinuclear Space to Cell Surface Membrane and N-glycosylation of the Sequon at Asn204. *Jpn J Infect Dis*. 2015, *in press*.
7. Yoshikawa R, Okamoto M, Sakaguchi S, Nakagawa S, Miura T, Hirai H, Miyazawa T. Simian Retrovirus 4 Induces Lethal Acute Thrombocytopenia in Japanese Macaques. *J Virol*. 2015, *in press*.
8. Shimoda H, Saito A, Noguchi K, Terada Y, Kuwata R, Akari H, Takasaki T, Maeda K. Seroprevalence of Japanese encephalitis virus infection in captive Japanese macaques (*Macaca fuscata*). *Primates*. 2014 Jul; 55(3): 441-445.
9. Hara Y, Terada Y, Yonemitsu K, Shimoda H, Noguchi K, Suzuki K, Maeda K. High prevalence of hepatitis E virus in wild boar in Yamaguchi Prefecture, Japan. *J Wildlife Dis* 2014; 50(2):378–383.
10. Terada Y, Minami S, Noguchi K, Mahmoud H.Y.A.H., Shimoda H, Mochizuki M, Une Y, Maeda K. Genetic characterization of coronaviruses from domestic ferrets in Japan. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20(2): 284-287.

11. 鋏田龍星, 杉山弘樹, 下田 宙, 前田 健「蚊が保有・媒介するウイルス感染症」(総説). Jpn J Vet Parasitol. 13(2); 91-101
12. 米満研三、服部志保、鈴木准子、浜崎千菜美、下田 宙、前田 健「ニホンイノシシのウイルス感染症」兵庫県におけるニホンイノシシの管理の現状と課題(兵庫県森林動物研究センター研究部編集) 第8章 p93-105, 2014
13. 前田 健:「イヌジステンパーウイルスの今」Companion Animal Practice 2014. Apr: 298: 47-50 (緑書房)
14. Takano A, Fujita H, Kadosaka T, Takahashi T, Yamauchi T, Ishiguro F, Takada N, Yano Y, Oikawa Y, Honda T, Gokuden M, Tsunoda T, Turumi M, Ando S, Andoh M, Sato K, Kawabata H. Construction of a DNA database for ticks collected in Japan: application of molecular identification based on the mitochondrial 16S rDNA gene. Medical Entomology and Zoology. 65(1): 13-21, 2014.
15. Oda S, Kabeya H, Sato S, Shimonagane A, Inoue K, Hayashidani H, Takada N, Fujita H, Kawabata H, Maruyama S. Isolation of pathogenic *Yersinia enterocolitica* 1B/O:8 in from *Apodemus* mice in Japan. Journal of Wildlife Diseases 51(1): 260-264, 2015.
16. 忽那賢志、川端寛樹、志賀尚子、氏家無限、竹下望、早川佳代子、加藤康幸、金川修造、大曲貴夫. 日本人2例目となる回帰熱症例. 感染症学雑誌. 2014; 88: 713-714.
17. 河野智美、佐野哲也、榎山昭光、須藤正之、山本明彦、小宮貴子、梅原成子、青木佳代、石川和彦. 滋賀県のイヌ・ネコにおけるジフテリア毒素産生性コリネバクテリウム・ウルセランスの保菌状況. 滋賀県衛生科学センター所報. 2014; 49: 5-8.
18. Zamoto-Niikura A, Tsuji M, Qiang W, Hirata H, Nakajima R, Morikawa S, et al. Field survey and molecular analysis of *Babesia microti* group. In: Ltd. iP, editor. Epidemiology II -Theory, Research and Practice 1st ed: iConcept Press Ltd.; in press
19. Zamoto-Niikura A, Tsuji M, Imaoka K, Kimura M, Morikawa S, Holman PJ, et al. Sika deer carrying *Babesia* parasites closely related to *B. divergens*, Japan. Emerg Infect Dis. 20(8): 1398-400, 2014
20. Taharaguchi, M., Takimoto, K., Zamoto-Niikura, A., Yamada, Y. K.. Effect of weak Acid hypochlorous solution on selected viruses and bacteria of laboratory rodents. Exp Anim, 63; 141-147, 2014.

