

研究分担者 氏名(所属) 西園 晃 (大分大学 医学部・教授)
 研究協力者 氏名(所属) 福島慎二 (東京医大病院渡航者医療センター)

研究要旨：

わが国の人における狂犬病対策の課題の抽出とその対応策の検討を主題とし、邦人における狂犬病対策の現状と問題点の抽出とその対策の検討を目的とした。これまでは狂犬病流行地など海外渡航者向けの対応に主な注目が向けられていたが、国内実臨床の現場で狂犬病患者を診断する可能性もあり得ることから、対応にあたる医療従事者への意識づけのための方策と発生時対応も必要であり、彼らに対する狂犬病ワクチン接種のためのリスク分析と対策が求められた。COVID-19 後の海外渡航・往来再開を見据えて、新たに国内での輸入狂犬病に対する医療従事者向けガイドライン策定に向けた検討を行うこととし、海外渡航・帰国後医療のための(曝露前、曝露後ワクチン)に必要な種々のエビデンス形成を目的とした。

さらに海外で狂犬病に感染するリスクを評価し、渡航者の背景別、渡航国・地域別、職業別、曝露別のリスクを検討した。また国内のワクチン供給体制に関して、抗狂犬病グロブリン製剤の必要性も含め継続調査を行い、国内人用ワクチンメーカーと人用ワクチンの国内製造再開に関する問題点に関し意見交換を行い、課題を明確化した。

A. 研究目的

わが国は過去 70 年近く、輸入発症例など一部例外を除き狂犬病患者の国内発症は無い。ヒトにおける狂犬病対策は現状では、主に海外渡航に際しての曝露前ワクチン接種と、海外狂犬病流行国での動物咬傷受傷者に対する帰国後曝露後ワクチン接種が医療機関での主たる対応がその主たるものである。令和元(2019)年末で国産ヒト用狂犬病ワクチン(KM バイオロジクス社)の生産は終了し、同年 7 月からは新たに国内承認された海外製ワクチン(GSK 社ラビピュール筋注用)の国内での流通が始まり、ワクチン接種のスケジュールも国際標準に則ったレジメが採用された。しかし現時点で需給に見合う輸入量が安定的に確保できるのか。さらに万一国内で狂犬病の再興

が見られた時に、対応できるヒト用ワクチンの備蓄対応や重症曝露に対する抗狂犬病グロブリン製剤の確保など臨床現場で遭遇する可能性に対する対応は定まっていない。

本研究では、邦人の海外狂犬病流行地への渡航における注意喚起や予防対応のみならず、稀ではあるが国内実臨床の現場で輸入狂犬病患者を診断する可能性が高い医師・看護師など医療従事者への意識づけと発生時対応も求められることから、これらの者に対する狂犬病ワクチン接種のリスク分析も必要であり、以下の検討課題を挙げる。

1. 海外、特に邦人の渡航が多い東南アジアに絞って、狂犬病に感染するリスクを評価し、渡航者の背景別、渡航国・地域別、職業別、曝露別のリスクを検討する。

2. 輸入狂犬病患者に接する医療従事者向けの対応（特に曝露後対応）マニュアルを策定し、公開することでインフェクションコントロールにあたる専門家からの意見を聴取する。
3. 国内のワクチン供給体制に関して、抗狂犬病グロブリン製剤の必要性も含め継続調査する。

2020年には14年ぶりとなる輸入狂犬病患者が国内で報告され、関係者（医療従事者や家族）への曝露後感染予防対策の必要性が改めて浮き彫りとなった。国内医療機関で帰国後発症狂犬病患者に対応した医療従事者や家族が狂犬病ウイルスの曝露を受けるリスクはゼロとはいえ、特に診断確定前に医療従事者は曝露のリスクにさらされる可能性がある。曝露の可能性のある医療従事者に対して必要に応じたワクチン量の確保と共に、曝露した医療従事者に対する適切な曝露評価リスクを構築することは重要で、これにより関係者に対する発症予防が可能となる。

狂犬病は致死的な疾患であるため、患者をケアした医療従事者が不安をかかえることが多い。このため、医療従事者に対するカウンセリングも必要である。曝露リスク評価を行い、迅速かつ適切に曝露した医療従事者をリストアップし、曝露後予防とカウンセリングを行うことも重要である。

海外渡航者数の増加を見据えて、新たに国内で輸入狂犬病が発生した場合の医療にあたる従事者向けマニュアル策定に向けた検討を行うこととし、海外渡航・帰国後医療のための（曝露前、曝露後ワクチン）に必要な種々のエビデンス形成を目的とする。

B. 研究方法

わが国の人における狂犬病対策の課題の抽出とその対応策の検討を主題とし、邦人における狂犬病対策の現状と問題点の抽出とその対策を進める。

(1)「医療従事者向けの狂犬病患者対応マニュアル」の策定を行う。

その内容としては、確定診断のための流れから、院内感染制御のための組織体制と診断確定後の届出基準、さらに入院後の患者マネジメントの実際と院内感染対策、死亡後の遺

体の管理、そして医療従事者に対する曝露後発症予防とこれを判定するための、曝露リスク評価のための流れを決定することとした。

また狂犬病に感染し、発症後症状が明らかになった場合の致命率はほぼ100%であるが、国内の医療機関では座して死を待つ、もしくは緩和治療のみで対応する可能性は低く、何らかの積極的医療が施される可能性が大きい。その際によりどころとなるものとしてミルウォーキープロトコール(Willoughbeyら¹⁾)により提唱された実験的狂犬病治療があり、2006年の2例の輸入症例と2020年の輸入症例の場合も、確定診断後には本法が施行された。このため、確定診断後に院内倫理委員会の承認を受け、速やかに治療を開始するためにミルウォーキープロトコール最新版の和訳を行い、対応マニュアルなどと共に実臨床の場に供する。

(2) 狂犬病侵淫国の海外からの帰国者に対して曝露後狂犬病予防治療にあっている国内医療機関、特に日本渡航医学会の全面的な協力を得て、昨年度に引き続き海外動物咬傷事故症例と曝露後治療の実態調査を継続する。

(2) 国内ヒト用狂犬病ワクチンの供給メーカーの協力を得て、国内におけるワクチン供給体制の調査(グラクソスミスクライン社)、更に国内未承認狂犬病ワクチンの輸入実態を医薬品輸入業者3社からの聞き取り調査も引き続き行い、現在日本国内に流通している狂犬病ワクチンの総数(概数)を調査する。またセーフティガードとしての狂犬病ワクチンの国内での生産・供給の必要性と生産可能性について、国内メーカーとの討議を継続する。

(倫理面への配慮)

倫理委員会(承認番号:大分大学1923、東京医科大学E2023-0041、関西医科大学2023373、奈良西部病院2024001)の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 狂犬病侵淫国(地)、特に東南アジア各国の保健セクターから挙げられた公式情報を元に、邦人が狂犬病の可能性のある動物から咬傷曝露を受ける可能性を地域別に検討した。

2. 2020年国内で14年ぶりに発生したヒト狂犬病輸入感染例を受けて、実際に患者へ対応する医療関係者（医師、感染制御看護師）への狂犬病ウイルスへの曝露に対する感染防御を図る目的で「医療者向け狂犬病感染予防ガイドライン」を作成した。立案するための基礎材料として、「医療従事者向け狂犬病患者対応マニュアル（第1版）」を作成した（資料1）。併せて「狂犬病曝露リスク評価フォーム」（資料2）、「狂犬病曝露対応フォローチャート」（図1）を策定した。その内容としては、i)確定診断のための流れ、ii)院内感染制御チームを中心とした組織体制、iii)届出基準、iv)入院後の患者マネジメントの実際（特にミルウォーキープロトコール（後述）を含む緩和医療の実際）、v)感染対策、vi)遺体の管理、vii)医療従事者に対する曝露後発症予防とこれを判定するための、「狂犬病の曝露リスク評価フォーム（フォローチャート）」である。さらに患者治療の唯一の指針である「ミルウォーキープロトコール第6版」（資料3）の完訳を行い、HPなどに公開し、医療者向けに周知を図った。

3. 国内のワクチン供給体制に関する継続調査では、2021年では国内承認、未承認を含め約58,000ドーズが、2022年では87,000ドーズが流通していることが明らかになった（図2）

4. 第93回日本感染症学会西日本地方回学術集会、2023.11.9-11、（富山市）、グローバルヘルス合同大会2023、2023.11.24-26、（東京）で「わが国における狂犬病対策の課題とその対応策の検討」を口頭発表し、国内での狂犬病発生時に医療にあたる関係者への感染予防策を含めた対応策について報告し、参加者とともに討論を行った。

5. 第27回日本ワクチン学会・第64回日本臨床ウイルス学会合同学術集会、2023.10.21-22、（静岡市）にて「狂犬病ワクチン接種後の狂犬病ウイルス抗体価に関する研究」を口頭発表し、参加者とともに討論を行った。

D. 考察

狂犬病については、我が国では70年近く

国内での発生事例がないが、これは狂犬病予防法（昭和25年施行）によるところが大きい。国内におけるヒトへの狂犬病対策は、そのほとんどが海外での咬傷曝露に引き続く曝露後ワクチン接種（PEP）と海外渡航前の高リスク者への予防ワクチン接種（PrEP）に限られる。それは、狂犬病予防法により国内での清浄化が維持されているためである。

今後国内に狂犬病動物が流入・常在化し、わが国がもはや狂犬病清浄国ではないとされた場合には、ヒトへの狂犬病対策として、他の狂犬病常在国と同様の対応（咬傷曝露者へPEPの順守）を進めるべきで、この場合ワクチンの安定供給と共に、抗狂犬病グロブリン製剤の国内備蓄などの措置が必須である。

一方、グローバル化による国際的な人流の増加が、狂犬病予防法制定当時とは大きく異なっている現在では、今後の日本の狂犬病対策のあり方を再考する必要もある。我が国が現在と同じく狂犬病清浄国であり続け、これまで通り人とくに邦人に対する海外狂犬病流行地での動物（特にイヌ）に対する対策としては、海外渡航の際のリスク管理としてのPrEPのみならず、輸入（帰国後）狂犬病患者からの感染リスクなども想定して、それを取り巻く家族や医療従事者に対する狂犬病対策の提言も重要になる²⁾。

今後コロナ禍以前のように国際的な交流・渡航が増加すれば、動物曝露を受けた入国者の再度の増加と狂犬病患者の流入の懸念、必要に見合ったワクチン等の供給状況など引き続き注視しておく必要がある。国内のワクチン供給体制に関する継続調査では、2022年では国内承認、未承認を含め約87,000ドーズであり、2021年より29,000ドーズ増加していた。少なくとも緊急対応に足る量のワクチンの国内備蓄は確保されていると考えられた。

「狂犬病ガイドライン2013」³⁾—日本国内において狂犬病を発生した犬が認められた場合の危機管理対応—では、主にPEPの適用の判断に主眼が置かれていたが、これまで注目されてこなかった輸入狂犬病患者の対応にあたる医療関係者などへの曝露対応とPEPに関する国内での知見や対応に関する詳細な記載は無く、この点に焦点を当てた検討を行った。その結果、狂犬病患者の治療に対応した

医療従事者に対する米国とわが国の事例でのヘルスケアワーカー (HCWs) に対する PEP に関する文献調査⁴⁾では、曝露した可能性のある医療従事者に対する曝露後予防はほぼ適切に行われてはいたが、今後も国内においても同様な事例が発生する可能性も考慮し、患者家族や医療現場における狂犬病曝露のリスクアセスメント策定を進める必要がある。

参考文献

- 1) Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ, Chusid MJ, Rupprecht CE. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N. Engl J Med.* 2005 Jun 16;352(24):2508-14.
- 2) Henry RE, Blanton JD, Angelo KM, Pieracci EG, Stauffer K, Jentes ES, Allen J, Glynn M, Brown CM, Friedman CR, Wallace R. A Country Classification System to inform Rabies Prevention Guidelines and Regulations. *J Travel Med.* 2022, Jul 14;29(4):1-9
- 3) **狂犬病対応ガイドライン 2013.** <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou18/pdf/guideline2013.pdf>
- 4) Kan VL, Joyce P, Benator D, Agnes K, Gill J, Irmeler M, Clark A, Giannakos G, Gabourel A, Gordin FM. Risk Assessment for Healthcare Workers After a Sentinel Case of Rabies and Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 2015 Feb 1;60(3):341-8.

E. 結論

わが国の人における狂犬病対策の課題の抽出とその対応策の検討を主題とし、邦人における狂犬病対策の現状と問題点の抽出とその対策を中心に検討した。これまでは狂犬病流行地など海外渡航者向けの対応に主な注目が向けられていたが、国内実臨床の現場で狂犬病患者を診断する可能性もあり得ることから、対応にあたる医療従事者への意識づけのための方策と発生時対応も必要であり、彼らに対する狂犬病ワクチン接種のためのリスク

分析と対策が求められた。また 2024 年 2 月には、国内で飼育されていたイヌが、狂犬病予防法による定期予防接種を受けずに 12 人の住民に咬傷を負わせる事件が起きたことから、清浄国であるわが国においても狂犬病の重要性を継続して周知しておく必要がある。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kimitsuki K, Khan S, Kaimori R, Yahiro T, Saito N, Yamada K, Nakajima N, Komeno T, Furuta Y, Quiambao BP, Virojanapirom P, Hemachudha T, Nishizono A. Implications of the antiviral drug favipiravir on rabies immunoglobulin for post-exposure prophylaxis of rabies in mice model with category III-like exposures. *Antiviral Res.* 2023 Jan;209:105489. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105489. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36513207.
2. 西園晃、「帰国者における狂犬病ワクチン接種の状況」病原微生物検出状況 IASR, 2023, 44(2) (No.516), 24-25.
3. Mauhay JD, Saito N, Kimitsuki K, Mananggit MR, Cruz JL, Lagayan MGO, Garcia AM, Lacanilao PM, Yamada K, Saito-Obata M, Manalo DL, Demetria CS, Quiambao BP, Nishizono A. Molecular Analysis of Rabies Virus Using RNA Extracted from Used Lateral Flow Devices. *J Clin Microbiol.* 2023 Mar 23;61(3):e0154322. doi: 10.1128/jcm.01543-22. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36840574; PMCID: PMC10035306.
4. Demetria C, Kimitsuki K, Yahiro T, Saito N, Hashimoto T, Khan S, Chu MYJ, Manalo D, Mananggit M, Quiambao B, Nishizono A. Evaluation of a

- real-time mobile PCR device (PCR 1100) for the detection of the rabies gene in field samples. *Trop Med Health*. 2023 Mar 17;51(1):17. doi: 10.1186/s41182-023-00501-3. PMID: 36932428; PMCID: PMC10020757.
5. Cruz JL, Garcia AM, Saito N, Lagayan MGO, Dela Peña RC, Usana MS, Agustin SP, Tattao JZ, Mamauag CV, Ducayag OP, Nabus HLF, Flores PDDL, Fabon RJA, Peñaflor RP, Viñas DCG, Limsan CA, Bernales RP, Llamas MET, Balopeños LE, Morales RG, Migriño AMCV, Calunsag OJS, Datoy JJ, Palma KY, Sepulveda MCB, Eng MNJ, Moscoso JS, Julabar SMF, Mauhay JD, Espino MJM, Javier CJM, Kimitsuki K, Nishizono A. Evaluation of lateral flow devices for postmortem rabies diagnosis in animals in the Philippines: a multicenter study. *J Clin Microbiol*. 2023 Nov 22:e0084223. doi: 10.1128/jcm.00842-23. Online ahead of print. PMID:37991352.
 6. 西園晃、「ボルナウイルス科/フィロウイルス科/パラミクソウイルス科/ニューモウイルス科/ラブドウイルス科」、新型コロナウイルス感染症時代に忘れてはならないウイルス感染症、臨床と微生物、2023、335: 47-52.
2. 学会発表
 1. ワンヘルスの視点からの狂犬病とその予防、西園晃、第96回日本細菌学会総会シンポジウム「ワンヘルスの基礎と実践のフロントランナー」、2023. 3. 15-17、国内（姫路市）、口頭
 2. わが国における狂犬病対策の課題とその対応策の検討、西園晃、第93回日本感染症学会西日本地方回学術集会、2023. 11. 9-11、国内（富山市）、口頭
 3. わが国における狂犬病対策の課題とその対応策の検討、西園晃、橋本武博、福島慎二、野崎康伸、グローバルヘルス合同大会2023、2023. 11. 24-26、国内（東京都）、口頭
 4. 狂犬病ワクチン接種後の狂犬病ウイルス抗体価に関する研究、福島慎二、西園晃、橋本武博、濱田篤郎、第27回日本ワクチン学会・第64回日本臨床ウイルス学会合同学術集会、2023. 10. 21-22、国内（静岡市）、口頭
 5. Exploring Host Gene Expression Dynamics in Lymph Node Inoculated with Different Pathogenic Rabies Virus. Kazunori Kimitsuki, Akira Nishizono. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP), Viral Diseases Panel Meeting, March 7 - 8, 2024, Incheon, South Korea, 国際、口頭
 6. Morphological and Pathological Features of Oita Virus, a Bat-Borne Rhabdovirus. Sakirul Khan, Akira Nishizono. 2024 International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim, March 5-6, 2024, Incheon, South Korea, 国際、ポスター、U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP), Viral Diseases Panel Meeting, March 7 - 8, 2024, Incheon, South Korea, 国際、口頭
3. 講演会

「続どうする？どうなる？狂犬病ワクチン」、西園晃、第12回トラベラーズワクチン講習会、2023/1/22、国内、口頭
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
無し
 2. 実用新案登録
無し
 3. その他
無し

目次

1. はじめに
2. 狂犬病患者の確定診断のために
3. 組織体制
4. 届出基準
5. 入院後の狂犬病患者マネジメントの実際
6. 消毒・汚染除去等
7. 遺体の管理
8. 医療の現場における濃厚接触者の特定と曝露後発症予防措置について

1. はじめに

狂犬病は狂犬病ウイルスによって引き起こされる致死性の脳炎でヒトを含めた全ての哺乳類が感染発症しうる代表的な人獣共通感染症の一つであり、わが国では「感染症法」において 4 類感染症全数把握疾患（三種病原体）に指定されている。多くの国・地域でイヌが狂犬病ウイルスの主たる媒介動物であるが、様々な野生動物によっても媒介され、日本等のごく一部の清浄国を除いた全世界でその流行が認められる。狂犬病は感染後ひとたび発症すれば治療はなく、ほぼ 100% 死に至る。しかし、狂犬病の潜伏期間は長いため（平均 30~90 日）、曝露から発症までの間にワクチンの連続投与により防御免疫を獲得させることで発症を阻止することが可能である（曝露後発病予防治療）。世界では毎年 6 万人以上が狂犬病で死亡していると推定されており、2,000 万人以上が曝露後発病予防治療を受けていることから、依然として公衆衛生上の重要な疾患であり、世界保健機構（WHO）は狂犬病を制圧すべき「顧みられない熱帯病」の一つに挙げている。

わが国で狂犬病患者に遭遇することはまれであるが、海外から帰国後に発症した例がまれに存在するために、患者を診断・治療、ケアする可能性のある医療関係者は、対応すべき注意点を心得ておく必要があり、その要点をここにまとめた。

2. 狂犬病患者の確定診断のために

2-1 問診上の留意点

狂犬病流行国への海外渡航歴と動物咬傷歴、洞窟探検の有無

2-2 前駆症状

全身倦怠感、食欲不振、頭痛、精神不安など非定型的症状、咬傷部での灼熱感、疼痛や痒みなどの知覚異常、筋肉痛など（咬傷が癒えた後にも自覚される場合がある特徴的な前駆症状）

2-3 疑うべき症状として頻度の高いもの*

恐水症（液体や固形物の嚥下困難や嚥下の際の激しい痙攣と疼痛のため飲水などを拒むようになる、またはその為の強い口渴感）、恐風症（エアコン・送風機など顔面への空気の流れに過敏に反応して避けようとする）、発熱、不穏、呼吸困難、多弁・攻撃性、唾液分泌過多、悪心・嘔吐、麻痺（脱力、歩行困難、深部腱反射の低下）

2-4 2-1, 2 で臨床的に強く狂犬病が疑われた場合は入院させ対応を開始する

2-5 確定診断は感染研ウイルス一部、獣医科学部が担当する（代表 03-5285-1111）

2-5-1 管轄する保健所にまず一報を入れ、感染研との連携の元に患者検体を採取する

2-5-2 唾液の採取（スワブで口腔内を拭い検体用スピッツに保存、1 時間おきに 3 回、翌

日に1回採取)

2-5-3 後頸部皮膚生検（皮膚科医にコンサルトし、トレパン径5-7mmを用いパンチバイオプシーを行う。得られた検体は容器に密閉し、変性を防ぐために-20℃のクール便で送付)

2-5-4 いずれの検体も採取後、国際基準に則り三重包装で感染研へ郵送のこと（保健所が担当し運送業者へ委託）

3. 組織体制

- ・対応部門：病院の感染管理部門（地域の保健所や国立感染症研究所との協力）が狂犬病の報告を受け次第、迅速に対応する
- ・リスク評価の決定には、病院の感染管理部門と保健所や国立感染症研究所との連携が必要である。

4. 届出基準

感染症法第12条第1項に基づき、狂犬病と診断した医師は、直ちに最寄りの保健所に届出なければならない。

届出基準：

（ア）患者（確定例）

医師は、(a)の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から狂犬病が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、狂犬病患者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

（イ）無症状病原体保有者

医師は、診察した者が(a)の臨床的特徴を呈していないが、次の表の左欄に掲げる検査方法により、狂犬病の無症状病原体保有者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

（ウ）感染症死亡者の死体

医師は、(a)の臨床的特徴を有する死体を検案した結果、症状や所見から、狂犬病が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、狂犬病により死亡したと判断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

（エ）感染症死亡疑い者の死体

医師は、(a)の臨床的特徴を有する死体を検案した結果、症状や所見から、狂犬病により死亡したと疑われる場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

(a) 臨床的特徴

狂犬病は狂犬病ウイルスを保有するイヌ、ネコ、コウモリ、キツネ、スカンク、コヨーテなどの野生動物に咬まれたり、引っ搔かれたりして感染し発症する。潜伏期は1～3カ月で、まれに1年以上に及ぶ。臨床的には咬傷周辺の知覚異常、疼痛、不安感、不穏、頭痛、発熱、恐水発作、麻痺と進む。発症すると致命的となる。

検査方法**	検査材料
--------	------

分離・同定による病原体の検出	唾液
蛍光抗体法による病原体の抗原の検出	角膜塗抹標本、頸部の皮膚、気管吸引材料、唾液腺の生検材料、脳組織及び脳乳剤
RT-PCR 法による病原体の遺伝子の検出	唾液、髄液、脳組織及び脳乳剤
Fluorecent Focus Inhibition Test 又は ELISA 法による抗体の検出	髄液

5. 入院後の狂犬病患者マネジメントの実際

5-1 発症後の狂犬病患者をミルウォーキープロトコール（別紙参照）で救命することはほとんど困難であることを家族に説明し、患者の苦しみをとるための緩和治療を主体に考えるべきである

5-2 緩和治療について：

・ミダゾラム（ドルミカム）

小児：0.1mg/kg/dose 静注、筋注、経口 4-8 時間毎

成人：5mg/ml を 10-15mg 筋注または 2.5-5mg 静注、15mg/錠を 1/2 錠経投与

・ジアゼパム（ホリゾン、セルシン）

小児：0.3-0.5mg/kg を 2-4 時間毎、24 時間で 20-40mg/kg を越えないこと

成人：10mg-30mg を静注で 3-4 回/日で維持

5-3 ミルウォーキープロトコールを開始する場合は、院内倫理委員会の承認を受けた上で開始する。

5-4 感染対策感染は標準予防策を基本に、診断が確定した場合の患者のケアや診断用の検体採取の場合は、必要に応じて接触感染対策、飛沫感染対策をとる。

5-4-1 病室は個室管理にし、ベッドは音や光、エアコンの送風部などを極力避ける

5-4-2 唾液の分泌が過剰になりがちのため、吸引を行う際は、吸引チューブはディスプレイブルを使用する。

6. 消毒・汚染除去等

・吸引ボトルは 0.1%次亜塩素酸ナトリウムに 30 分浸漬し、すすいで乾燥させ滅菌措置を確実にを行う。患者の唾液や体液が飛散したと考えられる場合は 70%以上エタノールまたは 0.1%次亜塩素酸ナトリウムで清拭する。

・患者から排出された廃棄物は感染性廃棄物として扱う。排出する際には、廃棄物容器の表面をアルコールや抗ウイルス作用のある消毒剤含浸クロス（不織布）で清拭消毒する。事前に廃棄の条件については委託業者に確認しておく。

・患者が使用したリネン類の洗濯は、施設外に持ち出す際は 80℃・10 分間の熱水消毒または 250 ppm 次亜塩素酸ナトリウム 30 分浸漬を行った後に持ち出して洗濯するか、水溶性ランドリー袋に入れて洗濯する。施設内で洗濯する場合は洗濯機に入れるまでは手袋、長袖ガウン、サージカルマスク、眼の防護具を着用する。洗濯後のリネンの取り扱いの際に特別な PPE は不要である。

7. 遺体の管理

死亡後のエンバーミングは行わない。葬儀業者への受け渡しの際、納体袋は不要

8. 医療の現場における濃厚接触者の特定と曝露後発症予防措置について

8-1 ICD/ICN が対応した医療従事者への聞き取りを行い、狂犬病の曝露リスク評価フォーム（第 1 版）、狂犬病曝露対応フローチャート（別紙）に沿って曝露後ワクチン接種の可否を決定する。

8-1-1 関わった医療従事者のリストアップ

<関わった医療従事者の定義とリストアップ>

対象期間：狂犬病患者が「症状を発症する 14 日前から死亡するまで」の期間

対象者：関わった医療従事者

対象場所：診療を行った病院内のすべて

(※家族や職場、救急隊などのリストアップは保健所)

(※確定診断した医療機関と初療した医療機関が異なる可能性があるため、複数の医療機関に関わる可能性がある)

8-2 薬剤部を通して、狂犬病ワクチン筋注用ラビピュールを入荷し、0 日， 3 日， 7 日， 14 日， 28 日に接種する。

8-3 患者からの曝露が WHO の定めるカテゴリ III に相当する場合は迅速に狂犬病ワクチン筋注用ラビピュールによる曝露後予防を開始する

8-4 医療従事者以外の患者家族などへの聞き取りは保健所が担当し、8-1 に従って発症予防措置の可否を決定する

*：フィリピン RITM Management protocol for rabies より

**：国立感染症研究所 病原体検出マニュアル 2022 年 2 月版（第 3.1 版）

資料 2

狂犬病の曝露リスク評価フォーム（第1版）

併せて別紙「狂犬病曝露対応掲載フローチャート」を参照ください。

1. この患者に関わったのはどの部署ですか？

2. あなたの仕事の立場を記載してください。

3. 患者との物理的接触について以下の問いにお答えください。

まず初めにこの患者の処置においてスタンダードプレコーションを常時遵守していましたか

はい・いいえ

1) 唾液、涙、脳脊髄液（CSF）、または気道液を含んでいた可能性のある体液との目、鼻、口、または傷のある皮膚に接触するような物理的接触。（患者に噛まれた、あるいはキスされたなど）

はい・いいえ

2) 狂犬病の検査に関連する検査検体との目、鼻、口、または傷のある皮膚に接触するような物理的接触。

はい・いいえ

3) 汚染された針から針刺しをした。

はい・いいえ

以上 1) ～3) で「はい」の方は直ちに曝露後予防接種を開始してください

4) この患者に挿管しましたか？

はい・いいえ

その際に目、鼻、口を覆うフェイスシールドやその他の个人防护具を着用していましたか

はい・いいえ

「いいえ」の場合、呼吸器分泌物が目、鼻、口あるいは傷のある皮膚に接触しましたか

はい・いいえ

「はい」の方は直ちに曝露後予防接種を開始してください

5) この患者の気管チューブのメンテナンスまたは口腔ケアを実施しましたか

はい・いいえ

その際に目、鼻、口を覆うフェイスシールドやその他の个人防护具を着用していましたか

はい・いいえ

「いいえ」の場合、呼吸器分泌物が目、鼻、口あるいは傷のある皮膚に接触しましたか

はい・いいえ

「はい」の方は直ちに曝露後予防接種を開始してください

4. 以上尋ねた以外に懸念している患者からの曝露はありますか

5. 狂犬病ワクチン接種歴

以前に狂犬病ワクチンを接種したことがありますか？

はい・いいえ

「はい」の場合最終接種時期と接種の内容についてお答えください

6. その他

資料 3

ミルウォーキプロトコール (MP) version 6 (updated November 2018)

1. 狂犬病を臨床的に発症した患者には、狂犬病ワクチンや免疫グロブリン(RIG)の投与は勧められない。これらが奏功したことはなく、有害な結果を引き起こす可能性もあり得る。

【 根拠 】

- ・ RIG の投与は生存のために不可欠な脳内でのウイルス排除と髄液中の狂犬病抗体産生を逆に遅らせるからである。
- ・ これまでの予備的データで、コウモリ由来の狂犬病においては、狂犬病ワクチン接種が生存期間をむしろ悪化させることが分かってきている。
- ・ 疫学的には予後不良である狂犬病患者に対し、末梢でのウイルス産生量が減少するというエビデンスのあるβインターフェロンの有用性が示唆されている。特に CNS での応答が乏しいことが多いイヌ由来の狂犬病の場合に考慮されて良い。インターフェロンは、中枢神経以外の臓器でのウイルスの増殖に対して有用であり、血清中にウイルス中和抗体の産生が確認されるまでの1週間程度の猶予を得ることができる。

2. 患者は隔離して経過観察を行う。

- ・ 角膜や固形臓器の移植によるものを除き、狂犬病のヒト-ヒト感染の報告例はない。
- ・ RFFIT、FAVN またはその他の中和抗体の検査により血清中和抗体価 $>0.5\text{IU/ml}$ の状態、唾液中の RT-PCR が3回連続で陰性となった場合、隔離を解除することができる。

3. 実験室内検査にて確定した狂犬病患者は、頭蓋内圧のモニタリングを含む集中治療が可能な三次医療施設に搬送する。

- ・ 頭部外傷や破傷風の管理が可能な医療機関であれば、途上国の医療施設でも狂犬病の対応は可能である。

4. 治療を進めるにあたっては狂犬病の検査が可能なリファレンスラボへアクセスできることが必須である。

- ・ まず検体輸送を最優先にする必要がある。さもないとラボへのサンプルの輸送、分析、報告に遅れが生じ、患者の治療に不利益が生じる可能性がある。報告は、通常の報告手段に加え、できるだけ早く電話や電子メールで行う必要がある。
- ・ 輸送の都合などにより診断がつかないまま5日間経過した場合、ミルウォーキプロトコール (MP) による治療を開始する必要がある。初期7日間の鎮静を行うことは未治療群と比較して有用である。
- ・ 狂犬病の抗G蛋白質抗体の測定にはBio-Rad Platelia Rabies II Kit (human) #355-1180の使用を検討すべきである。これは、ELISA法によるもので、ヒトでの使用に関する比較研究や前例がある。この測定法は迅速に実施可能であり、リファレンスラボのバックアップを目的として、実地で行うことができる。
- ・ 狂犬病抗G蛋白質抗体を測定するためにベッドサイドで使用可能なADTECのRAPINA法の使用も検討する。Vaccine (2012) 30:3891-96を参照のこと。
- ・ 急速に進行する脳炎の場合、結果報告が迅速に行われなければ意味がない。時間がかかる標準的な報告方法に加えて、治療チームの指定されたメンバーに電話、電子メール、テキストで結果が報告されるように手配すること。
- ・ 現場の治療チームに検査結果が報告される場合は、我々のチームと迅速な検査結果の共有を図るよう許可を得ること。(特に、CDC アトランタでは結果連絡の前に、最近この許可を必須としてきている)

5. 治療にはリハビリテーション施設へのアクセスも必要である

- ・我々のチームを早急にかつ毎日治療に関与させること。

6. 治療のためには一般的に同時並行的に 2 つのグループでコミュニケーションを取ることが必要である。

- ・第一グループは医師、検査技師、外部コンサルタントの少人数の守秘義務を厳守し、コミュニケーションのとれるグループである。電子メールや WhatsApp などのテキストメッセージアプリケーションによって実施する。
- ・第二グループは疫学、公衆衛生対応、物流・医薬品調達、広報を担当する公衆衛生・研究所当局のより大きなグループである。こちらのグループ間の情報共有は電話会議や電子メールによって行う。

7. 入院初日を HD 0 としてこの日より入院日数 (HD) をカウントする。合併症を予測するために前駆症状の期間を数えるよりこの方が正確である。

8. 患者によっては入院が遅れる場合がある。一般的にこのような患者の入院日数のカウントは、通常入院につながる客観的な神経学的症状 (例: 極度の興奮状態、麻痺、運動障害、頻脈を伴う不整脈や徐脈、持続勃起症) が現れた日からカウントする (つまり神経学的症状出現時を入院初日 (HD 0) とする)。一方、自覚症状 (不眠、疼痛、知覚異常) はこれらを前駆症状として示す期間が長く、経過を予測する上で信頼できないため、HD 0 を設定する際には使用しないこと。 <プロトコルはいつ実施するか? > ミルウォーキプロトコル (MP) の目的は、HD 0 から HD 7 の致死的な自律神経機能障害 (狂犬病患者の 20% が自律神経機能障害で死亡する) を予防することにある。特に麻痺性狂犬病やコウモリ由来の狂犬病では 1-2 週間かけて知覚障害や痛みの前駆症状が現れることがある。このような患者についても観察を継続し、著しい自律神経機能障害 (頻脈、徐脈) または麻痺が生じた時点でプロトコルを開始する。

9. 入院して最初の 1 週間は積極的な鎮静が不可欠である。

- ・外部からの刺激を最小限にする。定期的な神経学的検査は行ってはいけない。
- ・医療行為に関連する刺激に対して自律神経の反応がなくまるまで深く鎮静を行う。異常運動については心配しなくても良い。心停止などの合併症のない狂犬病では発作は非常にまれであるし、そうならば別の診断を考えるべきである。
- ・狂犬病患者では、常に多少の頻脈や血圧変動があるため、それらの変動に対する忍容は必要である。鎮静を必要とする重大な自律神経機能障害とは、小児の場合は心拍数 >150 回/分または <60 回/分、収縮期血圧 >120 mmHg または <75 mmHg、成人の場合は収縮期血圧 >152 mmHg または <100 mmHg である。(附表参照のこと)
- ・入院後 7 日間の致死的な自律神経機能障害を予防するために、 $0.5-1.0$ mg/kg/h のケタミンを使用することを推奨する。狂犬病患者は、診断時から NMDA 受容体の興奮性アゴニストであるキノリン酸の濃度が非常に高い。ケタミンはこのアゴニストを阻害する。 3.5 mg/kg/h までの投与が必要な場合がある。
- ・ケタミンは、気管内吸引や体位交換時の血管反応性を最小限するためにケタミンとベンゾジアゼピン系 (一般にはミダゾラム) の併用が最適である。ミダゾラムは 4.0 mg/kg/h まで投与が必要な場合もある。ミダゾラムは活性代謝物の蓄積により、代謝性アシドーシスを引き起こす可能性がある。
- ・鎮静剤使用の目的はよく見られる異常行動に対してではなく、心臓の自律神経機能障害の抑制のために使用されるものである。

- ケタミンやミダゾラムによる鎮静を最小限にするため、ハロペリドールの使用を検討する。ハロペリドールは狂犬病患者には palliative (緩和的) であることが知られている。ケタミンやミダゾラムを十分に使用しても患者が興奮したままの場合に、ハロペリドールが有効であることが次第に分かってきた。(現在、早期から定期的に使用することで、より危険な鎮静を最小限に抑えられるかどうかを検討しているところである。)
- プロポフォールは狂犬病患者では過鎮静になる傾向があるが(脳波の平坦化など)、脳波や BIS のモニタリングを行うことで慎重に使用できる。
- バルビツール酸系睡眠薬は、免疫抑制作用があるため、狂犬病ウイルス除去に十分な免疫反応が得られるまでは(中和抗体価: 血中 0.5IU/ml 以上、髄液中 1.0IU/ml 以上) 禁忌である。
- オピエートと中枢性 α アドレナリン作動薬が使用されてきたが、コメントできるほどの効果はない。ケタミンには十分な鎮痛作用がある。オピエートは瞳孔検査に影響を与え、重度の興奮状態には有効な可能性があるが、ハロペリドールの方がむしろ有効である。
- 患者が麻痺症状を呈している場合、鎮静は適応外である。麻痺が疑われる場合、鎮静は不十分になることが多い。狂犬病の典型的な経過では HD10 までに完全麻痺と感覚喪失となる。
- 鎮静の状態は脳波や BIS モニターでモニターすることができる。バーストサプレッションに対する鎮静は**推奨しない**。脳波が抑制された場合、鎮静は一時的に中止すべきである。

10. HD8 から積極的に鎮静薬を減量する。12 時間ごとに離脱を試みる。可能であれば HD12 までに鎮静を解除する。

- この時点で迷走神経は機能しておらず、アトロピンの効果はなくなる。
- 特に顔の動きに対する異常な動きは許容すべきである。これらは痙攣発作ではなく、回復期によく見られるもので、通常の鎮静剤には反応しない。
- 追加の鎮静が必要な場合、ベンゾジアゼピンやケタミンの再増量ではなく、クロニジンやデクスメトミジンの追加を検討する。
- 脳浮腫がある場合は積極的に鎮静薬を**漸減しない**こと。

11. 中心静脈カテーテル、尿道カテーテル、経鼻胃管 (NG) を留置する。2 週目の狂犬病患者で見られる短期間 (5 日間程度) のイレウスに対するの栄養補給には NJ チューブの使用が推奨される。狂犬病ウイルスは腸管の筋層間神経叢の働きを抑制する。

- 心エコーで細胞外液量が少ないと判定された患者では中心静脈圧 CVP が正常である。

12. 正常体液量 (normovolemia) と血清ナトリウム値 > 145 mEq/L を維持する。

- 入院 5 日目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 Na 濃度を正常に保つために、初期の 2 週間はフルドロコルチゾン (鉱質コルチコイド) (小児 100 μ g ~ 成人 200 μ g) 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非常に困難になる場合がある。
- フルドロコルチゾンが入手できない場合、ヒドロコルチゾンの生理的投与 (3 倍ストレス投与ではなく 1 倍ストレス投与; 成人では 15mg/日を Q8-12h に分割、小児では 8mg/m²/日を Q8h に分割) を考慮する。ヒドロコルチゾンは、高用量では軽度の免疫抑制のリスクがある。
- 狂犬病では、入院 6-8 日目、又は 13-15 日目に脳動脈攣縮とともに、脳浮腫が見られる。低ナトリウム血症による脳浮腫はこれらの過程を増悪させる。画像では頭蓋内圧の上昇をとらえることは困難である。超音波による視神経鞘径は、頭蓋内圧の直接モニタリングが不可能な場合に有用である。
- 強心薬の使用: フルドロコルチゾン (フロリネフ®) と生理食塩水の併用を用いるが、狂犬病の治療中に強心薬を用いることはほとんどない。

- 血管攣縮の時期（入院 5-8 日、入院 12-15 日）には強心薬の使用を考慮する。
- 狂犬病ウイルス感染による軽度のアドレナリン副腎髄質機能不全（アドレナリン分泌低下）を伴うことがある。
- 血管収縮剤は、テトラヒドロビオプテリン(BH4) 欠乏による NO を介した血管拡張と相殺されないため、イレウスを悪化させる。可能であれば、血管収縮薬の投与量は、経頭蓋超音波ドプラー(TCD)に基づき血圧を目標とするのではなく、年齢に対する正常な脳血流速度を指標に決定することを提案する。この指標を用いることにより強心薬の投与量を少なくすることができる。そして、目標平均血圧(MAP)を個別化することができる。
- 狂犬病では心筋症を起こさないため、 $\beta 1$ 刺激薬が適応になることはほとんどない。(極度の自律神経障害から心筋梗塞を起こす例は稀にある)。
- NO による肺血管床の血管拡張の低下による軽度の肺高血圧症を伴うことがある。下大静脈径から評価される細胞外液減少(hypovolemia)では、中心静脈圧(CVP)は正常に見えるかもしれない。

13. 通常のパラメータを指標に人工呼吸を行う。狂犬病患者では pCO₂ の変化に対する中枢神経系の反応を維持する。つまり低炭酸ガス化を避ける。

- ・患者の BH4 欠乏の程度を評価し測定することは、低圧脳循環自動調整の障害を予測できる(通常は脳血流が低下すると、低圧脳循環自動調整により脳血流が増加するように働くが、BH4 が欠乏すると低圧脳循環自動調整が障害され脳血流が低下する)。また、BH4 欠乏状態では肺高血圧症や副腎髄質機能不全(アドレナリン分泌低下)の原因となる可能性がある。
- ・長期間の気管内挿管(約 3 週間)となることを考慮すると、気管切開を検討する 경우가多い。入院後 7 日目までは血管攣縮や自律神経障害のリスクが高いため、気管切開は 8~12 日目に行う。

14. 低用量の持続インスリン点滴(成人ではレギュラーインスリン 0.5U/h、小児では 0.010U/kg/h)を行い、十分な経腸栄養と静脈栄養で血糖値を維持する。

- ・狂犬病の合併症は、異化の生化学的マーカー(脳脊髄液で測定される糖新生とケトン生成量)と関連している。同化作用の促進により 1 週間程度生存が改善する。
- ・インスリンは、ベンゾジアゼピン系鎮静薬のプロピレングリコールに関連する有害なアルコール代謝物や乳酸アシドーシスを最小限に抑えることができる。

15. DVT に対する予防が推奨される。

16. 褥瘡予防も推奨される。

17. 一般的な目標：

- ・ベッドの頭部を 30° 高く維持する
- ・平均動脈圧 > 80mmHg (成人)。一般に中心静脈圧 8~12mmHg。
- ・SpO₂ 94%以上
- ・PCO₂ は 35-40mmHg に維持し。低 PCO₂ を避ける
- ・ヘモグロビン > 10 g/dL。
- ・血清ナトリウム 145-155 mEq/L。Na < 140 mEq/L は避ける。
- ・低用量持続インスリン下で血清グルコース 70-110mg/dL
- ・5 日目に塩類喪失が急速に進行し、2 週間目に尿崩症を起こす可能性があるため、利尿薬の投与は避け、補液により利尿を 0.5ml/kg/h 以上を維持する。

18. 体温は 35～37℃を維持する。狂犬病患者は体温が変動する。
 - ・一般に解熱剤は狂犬病には効果がない
 - ・狂犬病の患者は周囲の温度が大きく体温に影響する。
 - ・体温が心拍数や血圧に影響する。
19. 低体温は免疫反応を鈍らせるため推奨されない。
 - ・ワクチン接種を受けた患者やコウモリによる狂犬病で、特に脳浮腫が顕著な場合、低体温療法が有効な場合がある。
20. アマンタジンを投与する。(MP 原法から用いられているため)
 - ・ヒトの狂犬病では、NMDA 型グルタミン酸受容体のアゴニストであるキノリン酸が髄液に多く含まれることが生化学的に証明されているため、神経保護作用のあるアマンタジンが有効である。
21. リバビリンは免疫抑制作用があるため推奨されない。
22. 血管攣縮と臨床的な増悪は、入院の 6-8 日目と 13-15 日目に起こる。
 - ・フルドロコルチゾンを早期に使用することで、血管攣縮を最小限に抑えることができる。血管攣縮と臨床的な増悪は経頭蓋超音波ドプラーでモニターし、EEG や BIS モニターで明らかにする。
 - ・ビタミン C (小児は 1 日 250mg、成人は 500mg、点滴または経腸投与) を投与する。
 - ・ニモジピン(Ca 拮抗薬)とサプロプテリン (テトラヒドロビオプテリン (BH4) 製剤) を併用しない。フルドロコルチゾンを使用しない場合は、サプロプテリン (5mg/kg/日、経腸)、ビタミン C (合計 250～500mg/日、静脈内または経口)、L-アルギニン (0.5g/kg/日、静脈または経腸) を使用する。狂犬病患者ではサプロプテリンの欠乏が証明されており、サプロプテリンを早期 (入院 6 日以前) に使用すると、低圧脳循環自動調整機能の改善の可能性があるため、使用可能な場合はニモジピンよりも優先される。またサプロプテリンは副腎髄質におけるアドレナリン合成を改善することにより、血圧を維持することができる。
 - ・ニモジピンとサプロプテリンの併用は禁忌
 - ・フルドロコルチゾンとサプロプテリンを使用しない場合、ニモジピンは血管攣縮の予防のために半量から全量投与を推奨する。BH4 と NO 欠乏により低圧脳循環自動調整機能が障害されるので、低血圧と systemic steal syndrome を避けるために必要に応じてニモジピンを減量する。

モニタリングのための検査

1. 1 日 2 回、血清ナトリウム値をチェックする。
 - ・血清 Na 値が異常値または補正が困難な場合には尿中 Na の評価で行う。
 - ・腎性の塩類喪失症の第二のマーカーとして、血清尿酸値/尿中尿酸値を考慮する。
2. 動脈血ガスを 1 日 2 回、必要があれば追加で測定する。
3. 血管攣縮のリスクが高い時期に低マグネシウム血症を避けるため、入院 5-8 日目と 12-15 日目は連日血清マグネシウムを測定する。
4. 血清亜鉛を週 1 回測定する (炎症の状態と体内貯蔵量を評価するためである)。

5. 第2週と第3週にMRIまたはCTを週2回行い、脳浮腫の有無を評価する。評価は脳脊髄液の信号が安定するまで行う

- ・狂犬病のMRIでは拡散制限や造影増強は認めない。これらが認められる場合は、重大な合併症（例：心停止）があるか、狂犬病ではないと診断されるかのいずれかである。
- ・MRIとCTは、血清学的な応答が出現する前に存在している頭蓋内圧の上昇に対して感度が低い。MRIでは、大脳基底核や視床の微細な浮腫によって免疫反応を検出する。
- ・コウモリ由来の狂犬病では、血清検査や視神経鞘径（ONSD）の利用ができない場合に、脳浮腫を検出するため第2週目の撮影が特に重要である。

6. 血管攣縮の程度を観察するため、初回入院後4-8日目と12-15日目に連日経頭蓋超音波ドプラ法（TCD）を実施する。中大脳動脈（MCA）のTAM_vまたはTAM_x、および抵抗指数（RI）として報告するのが最適である。MCAから得られる値のみが非常に信頼性が高いため、この動脈に限定して研究を行うことで、時間の節約ができ、放射線科医による観察期間を延ばすことができる。Lindegaard比（MCAと内頸動脈の比率）は、一般にヒトの狂犬病では有効ではない。

- ・9-11日目のTCDは、頭蓋内圧のモニタリングが行われていない場合に、高いRIによって進行性の脳浮腫を検出できる場合がある。
- ・臨床上脳死の患者でも、TCDは検査上、通常正常となることが多い。

7. MRIやCTが使えない場合、眼球の超音波検査で頭蓋内圧を推定する。これはベッドサイドで素早く行える検査であり、毎日実施することができる。視神経鞘径（ONSD）は迅速に変動する。比較のために早期に基準を確立するとき特に役立つかもしれない。

※文化的、宗教的規範によって一般的に剖検が禁止されている場合、脳の針生検は標準的な剖検の代替手段となる。剖検中に狂犬病が感染した事例は一度も報告されていない。

8. イヌ由来の狂犬病の場合、心電図を入院5~14日目まで毎日行い、PR間隔の測定と房室ブロックの評価を行う。

- ・ウイルス学的モニタリング（臨床検体）週2回リファレンスラボに輸送する。

9. 唾液（0.5-1.0ml、PCR用に凍結）：隔日（最低週2回）、連続3回の陰性結果が得られるまで採取。

- ・クロルヘキシジンでの口腔ケア後の唾液採取は避ける。
- ・検査の頻度を上げることで、患者をより早く隔離解除することができる

10. 血清（2ml、血清検査用に凍結）：最初の2週間は隔日（最低週2回）、その後は週1~2回採取

- ・検査頻度が高いほど、免疫反応に関連する合併症を予測しやすい。

11. 脳脊髄液（2ml、血清検査用に凍結）：週2回採取。脳室または腰椎ドレーンを考慮する。

12. 脳脊髄液は週2回、細胞数、乳酸値を含む生化学検査を行う。

13. これまで実際の症例を経験して、以下を強く推奨している。

- ・輸送中のサンプルの損失や解凍を避けるため、サンプルを分割して現地の予備サンプル（冷凍-20℃または-80℃で凍結）を保持する。
- ・よりタイムリーに結果報告と患者管理を行うために、Bio-Rad Platelia II または ADTEC ラ

テラルフローアッセイを現場で使用する。狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を知ることが狂犬病患者の管理に不可欠である。

14. ウイルス学レポートは、患者が死亡した場合でも必ず完成させる必要がある。これにより、行われた治療を遡及的に解釈することができ、新たな合併症の発見や将来の治療法の開発の機会を得ることができる。

15. 狂犬病の治療中に死に至る多くの合併症が ICU 入室中に見られる。剖検を行うと、患者の 25% に新たな合併症が確認される。剖検では、ウイルスの分離培養が成功しないこと、また脳内でびまん性ではなく spotty に組織内ウイルス抗原と RNA 検出が確認されることにより、ウイルスの排除が示唆される場合がある。ウイルス排除の所見は、家族や医療スタッフにとって慰めになることがしばしばある。

16. 文化的、宗教的規範によって一般的に剖検が禁止されている場合、脳の針生検は標準的な剖検の代替手段となる。剖検により狂犬病が感染した事例は一度も報告されていない。

合併症発生のタイムライン

入院後 3 日目まで (HD 0 から HD 3) に見られる合併症について： 自律神経機能障害

「脱水症状、電解質異常、ケトosis」

- ・ 等張液を用いた補液、低用量インスリン持続点滴

「頭蓋内圧の上昇 (20-35 cmH₂O)」

- ・ 放射線科学的には微小な変化だが、ヘルニアに陥る可能性がある。
- ・ 髄液中の N-アセチルアスパラギン酸の増加に関連している。
- ・ 頭蓋内圧モニターを考慮する。脳室または髄液ドレナージは、機械的なモニターよりも治療や診断に有利である。

「心停止や頻脈性不整脈による突然死」

- ・ 刺激や神経学的検査を最小限に抑える
- ・ ペースメーカー装着を考慮する
- ・ 鎮静薬の増量に反応して心停止が起こることあり
- ・ カテコラミンストームによる心筋梗塞
- ・ ミルリノンと β ブロッカーを検討する

HD 5 の合併症：塩類喪失

- ・ 塩類喪失、低ナトリウム血症、脱水症
- ・ フルドロコルチゾン投与による予防を行う。フルドロコルチゾンが使用できない場合はヒドロコルチゾンを使用する。
- ・ CVP モニタリング
- ・ 血清ナトリウムを頻回に測定する。
- ・ 高張性生理食塩水を補充する
- ・ 腸溶性ナトリウム (23% ; 1g を 5ml の水に溶かしたもの) は、3% 高張生理食塩水よりも効果が高い
- ・ 運動量低下、体温変動、人工呼吸器管理などの状態を考慮すると、しばしば栄養過多、水分過多となり易い。

HD 6-8 の合併症 (低ナトリウム血症発症 1 日以内)：全脳にわたる血管痙攣の時期

- ・ 塩類喪失から 24 時間以内に全般性脳血管痙攣 (タイプ 1)、昏睡、脳波や BIS の低下が見ら

れるが、これは自然に回復する。

- ・フルドロコルチゾンの予防投与、血清 Na>145、CVP 正常を保つ。
- ・サプロプテリン (5mg/kg/日)、ビタミン C、アルギニン (0.5g/kg/day) があれば予防投与する。
- ・または、ニモジピンの予防投与 14 日間。低血圧を避けるためにニモジピンを減量する。しばしば標準用量の 1/2 または 1/3 が使用される。
- ・HD4-5 の測定値を経頭蓋超音波ドプラー法 (TCD) のベースラインとし、その後 HD6-8 の連日、HD13-15 の連日に TCD を実施する。

HD 5-14 の合併症：異化作用による神経代謝への影響、コウモリまたはイヌ由来の狂犬病に特異的な合併症

- ・CSF 中の乳酸アシドーシスの悪化に伴い生じる 2 週目の狂犬病の進行は、鎮静薬の添加剤の代謝、アストロサイトによる免疫反応、ニューロンによる乳酸消費量の減少に関連している。
 - ・特に脳波や BIS activity を維持するために、7 日以降に積極的に鎮静薬を漸減させ、入院 12 日目までにすべての鎮静薬を中止することを目標とする。
- ・分岐鎖アミノ酸およびグリシン増加に伴う狂犬病の合併症について
 - ・低用量インスリン (成人 0.5U/h、小児 0.010U/kg/h) と十分な栄養補給により血糖を維持する。
- ・コウモリ由来の狂犬病にみられる免疫増強型脳浮腫に対して
 - ・血清狂犬病ウイルス力価を週 2 回以上モニターする。
 - ・2 週目、3 週目に週 2 回、MRI または CT 評価を行う。ウイルス中和抗体価が >1.0 IU/mL になった時点で、成人ではデキサメタゾン 30-40mg/日、小児では 6mg/kg/日、5 日間のパルス療法を行う。(メチルプレドニゾン 30mg/kg/日のパルスでは良い効果は得られなかった)。
 - ・患者が狂犬病ワクチンを接種した場合は脳浮腫のリスクはより高くなるため、デキサメタゾン投与時に、12-24 時間かけて免疫グロブリン (IVIg) 1g/kg を投与する。
 - ・デキサメタゾンによるパルス療法後、プレドニゾンまたはプレドニゾロンを 4 週間内服させる (成人では 60mg/日、小児では 2mg/kg/日)
- ・イヌ由来の狂犬病にみられる 3 度伝導ブロックに対して
 - ・ペースメーカーが効果的である。
 - ・キサンチン (アデノシン阻害剤) を考慮する。カフェインベース 1 日 2.5mg/kg (エスプレッソコーヒー約 1~1.5cc/kg)。
 - ・迷走神経の脱神経から 7 日以降はアトロピンが効かない
 - ・注意：イソプロテレノールは頭蓋内動脈を拡張し、ICP を上昇させる (相対禁忌)。
- ・尿崩症について
 - ・発作性・周期的な傾向がある。真の尿崩症は二相性である。
 - ・バソプレシン点滴、生理的損失以上の補充；DDAVP は長時間作用しすぎる可能性があるが有効である。
- ・炎症マーカーの増加 (CRP、WBC の左方移動、血小板の高値) について
 - ・体温変動の影響を受ける
 - ・血清中の狂犬病抗体検出と関連する
 - ・皮膚生検における狂犬病直接蛍光観察 (DFA) による "ratty appearance" (clearance の徴候) と関連がある。
 - ・抗菌薬のエンピリック治療は培養陰性であれば 3 日間にすべきである。

HD 12-15 の合併症：脳動脈攣縮、全般性痙攣について

- 2型血管攣縮（しばしば致命的）は、免疫反応が乏しい状況で見られる現象である。血管攣縮は、脳波の活動性低下、自律神経不安定性、尿崩症の出現、腎不全を伴うと予後不良である。血管攣縮は免疫反応の欠如と先行する1型血管攣縮の重症度に依存すると考えられている。
- 1. これは、免疫応答が早く（通常10日目以前）に見られた場合には避けられる。また、入院6-8日目頃の低ナトリウム血症や血管攣縮が予防された場合にも回避される。
- 2. これに対する治療法は確立されていない。誘発された高血圧や体液量過多に対応するよう考慮すべき。
- 3. 神経保護目的の低体温誘導（12~14日目）の最適な時期に起こる可能性がある。何故なら免疫応答がすでに存在するためである。

HD 15以上の合併症（臨床的に回復するか死に至るかに関連するもの）

- 狂犬病での死亡は、推定されるケトン生成（アセトン>髄液イソプロパノールの増加、アルコール脱水素酵素経路と推定される）に関連している。
- これに対しては低用量インスリン（成人では0.5U/h、小児では0.010U/kg/min）を十分な栄養補給とともに使用し、血糖を維持する。
- Type 2の血管攣縮では経頭蓋超音波ドプラー(TCD)により無秩序な動脈速度を認めることあり、長期的には、MRIで層状壊死が見られる可能性がある。
 - キサンチン系薬剤の使用により無秩序な動脈速度が改善されたとの報告がある。
- 入院10日後の尿崩症、等電点脳波、髄液中乳酸値>4mM、髄液中蛋白>250mg/dlは治療無効である。
 - この基準が、生存期間の延長に関与するミネラルコルチコイドとインスリンを使用するプロトコール以降でも適用されるかどうかは明らかではない。

ワクチン接種者、入院15日後の合併症：進行性白質障害

Loss of interactionと重度の筋緊張亢進を伴う遅発性進行性の白質疾患が見られる症例がある。画像所見では古典的なAicardi-Goutières病に似たインターフェロパチーを想起させるが、これはサイトカインアッセイや組織学的変化でまだ確認されていない。

- ウイルス力価が>1.0 IU/mLになった時点で、デキサメタゾン（6mg/kg/日）5日間のパルス療法を行う。（メチルプレドニゾン 30mg/kg/日では良い効果は得られなかった）。
- デキサメタゾン投与時に、12-24時間かけて免疫グロブリン（IVIg）1g/kgを投与する。デキサメタゾンによるパルス療法後、プレドニゾンまたはプレドニゾロンを2mg/kg/dayで開始し、4週間かけて漸減する。
- この場合、デキサメタゾンとIVIgの投与と同時に、シンバスタチンの使用が検討されている。シンバスタチンは、(a) 抗炎症作用 (b) テトラヒドロビオプテリン合成の増加 (c) 神経細胞減少や体内水分量喪失からの保護 (d) 他の疾患での髄鞘形成を促進する可能性がある。

図 1

狂 犬 病 曝 露 対 応 フ ロ ー チ ャ ー ト

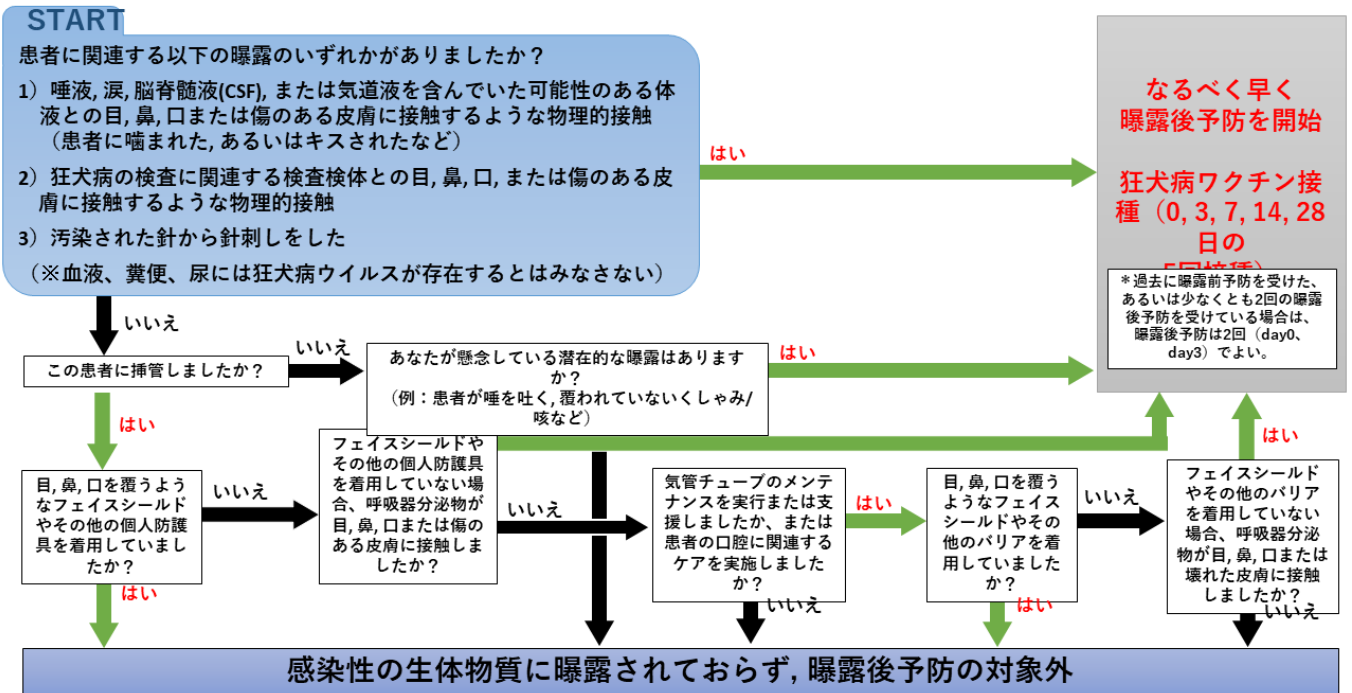


図 2

国内における狂犬病ワクチンの供給量（承認・未承認品）
（2017～2022 調査分）

