

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 $>0.5\text{IU/ml}$ の状態で、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、ミルウォーキープロトコール (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。 <プロトコールはいつ実施するか? > ミルウォーキプロトコール (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ールを開始する。

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 >120mmHg または <75mmHg、成人の場合は収縮期血圧 >152mmHg または <100mmHg 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、0.5-1.0mg/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。3.5mg/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 4.0mg/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ド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 $> 145 \text{ mEq/L}$ 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 $100 \mu\text{g}$ ~成人 $200 \mu\text{g}$) 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 $15\text{mg}/\text{日}$ を Q8-12h に分割、小児では $8\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 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ケースが多い。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°C 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. リバピ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 (テトラヒドロピオプテリン (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ー法 (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。Lindgaard 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に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間隔の測定と心房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°Cまたは-80°C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。
 - ・サプロプロテリン（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。

- ・キサントシ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 $>4\text{mM}$ 、髄液中蛋白 $>250\text{mg/dl}$ は治療無効である。
- ・この基準が、生存期間の延長に關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 $>1.0\text{ IU/mL}$ 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。