

공수병의 일반적 특징과 교상 후 치료

박준선 · 한명국

질병관리본부 국립보건연구원 신경계바이러스과

General Features and Post-Exposure Prophylaxis of Rabies

Jun-Sun Park and Myung-Guk Han

Rabies is a representative zoonotic disease caused by rabies virus. The discriminative features of rabies are broad range of hosts including humans, a wide variety of incubation periods ranging from a few weeks to more than a year, ability to bring about acute fetal consequence, and scarce pathological lesions. Although rabies is fatal, it is preventable disease by vaccination and post-exposure prophylaxis (PEP). This review will focus on general features of rabies, and immunoglobulin and vaccines for PEP.

Division of Arboviruses, National Institute of Health,
Korea Centers for Disease Control and Prevention, Seoul,
Korea

Key Words: Rabies, vaccine, post-exposure prophylaxis

서론

공수병(rabies)은 rabies virus에 의해 발병하는 대표적인 인수공통전염병(zoonotic diseases)이며 사람의 질병은 공수병으로, 그리고 동물의 질병은 광견병으로 부른다. 사람은 대부분 광견병에 걸린 동물에 물리거나 상처를 통하여 동물의 타액 속에 있는 바이러스가 체내로 침입하여 감염되며 교상 후부터 증상이 관찰되기까지의 기간인 잠복기는 발병 사례에 따라 다양하다. 즉, 잠복기간은 동물에 물린 부위의 위치와 교상 정도, 동물의 타액 속에 존재하는 바이러스 양(역가), 교상 후 초기 처치 여부 등에 따라 다르다(1). 잠복기는 보통 4-8주 정도이나 수 주로 짧거나 수 년으로 긴 경우도 있다(2). 호주에서 10세 소녀에서 발병한 공수병의 경우에는 잠복기가 6년반 이상인 것으로 보고되었다(3, 4).

공수병은 치사율이 가장 높은 감염병 중 하나로 교상 후 적절한 치료를 받지 않아 임상증상이 발현되면 거의 100%가 사망할 정도로 치사율이 높으나, 교상 후 면역글로블린 투여와 백신 접종으로 예방적 치료가 가능한 감염병이다(5, 6). 공수병 증상이 발현된 이후에 생존한 환자는 6명이 보고되었으며 이들 중에서 5명은 증상이 관찰되기 전에 몇 차례에 걸쳐 치료목적으로 백신접종을 받았다(5, 7-9).

Rabies virus는 단쇄상의 negative-sense RNA 바이러스로 크기가 70×170 nm로 외형이 탄환모양이다(10). Rabies virus는 모든 종류의 포유동물에 감염되며 바이러스 특이항체는 잠복기 동안에는 검출되지 않으며 발병 수일 후부터 검출되기 시작한다(11). 이러한 특징은 다른 전염병과 구별되는 특징 중 하나이다. 따라서 교상 후부터 발병 수일 전까지는 혈청학적 또는 바이러스학적 방법으로 항체 또는 바이러스 검출이 어려우며 이 기간, 즉 잠복기에 채취한 검체를 이용하여 수행되는 검사는 질

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: February 23, 2009

Corresponding Author: Myung-Guk Han, D.V.M., Ph.D.

Address: Division of Arboviruses, National Institute of Health,
Korea Centers for Disease Control and Prevention, 192,
Tongil-ro, Eunpyeong-gu, Seoul 122-704, Korea

Tel: +82-2-380-2171, Fax: +82-2-380-1499

E-mail: mghan@korea.kr

www.icjournal.org

병진단에 도움이 되지 않는다. 본고에서는 공수병의 일반인 특징, 백신과 면역치료제 그리고 교상 후 치료(post-exposure prophylaxis, PEP)에 대하여 기술하고자 한다.

공수병 발생상황

국내에서 공수병은 1985년부터 14년간 환자 발생이 없다가 1999년에 경기도 파주지역에서 1명의 환자 발생이 보고된 이후 2004년까지 총 6명의 환자가 광견병 발생지역인 경기도와 강원도 북부지역에서 보고되었다. 그러나 2005년 이후부터 현재까지 공수병 환자 발생은 보고된 바 없다. 동물의 광견병은 1985년 이후부터 발생이 없다가 1993년에 재발하였으며 현재까지 지속적으로 발생하고 있다(13). 1993년 이후 광견병 발생지역은 경기도 및 강원도 각각 9개 시군(총 18개 시군)과 서울 은평구(2006년)이다. 현재 공수병 예방관리를 위하여 위의 19개 시군구는 공수병 위험지역으로, 그리고 위험지역과 인접한 시군구는 공수병 위험예상지역으로 지정되어 있다(Fig. 1). 공수병 위험지역내 해당 시군구의 보건소와 질병관리본부는 2005년부터 위험지역에서 발생하는 교상 환자 발생과 교상 후 치료실태에 대

한 현황을 파악하고 있다(13).

국내 공수병 위험지역에서 야생동물 등 동물에 물린 교상 환자 수는 연간 400~450여명이며 지역별 발생률은 3~166명/100,000명으로 보고되었다(14). 교상 환자의 80% 이상이 개에 의해 교상을 당하였으며 65%는 야생동물을 포함하여 광견병 백신을 접종하지 않았거나 접종 후 1년 이상이 경과한 동물에 의해 교상을 입은 것으로 분석되었다. 교상 환자 중에서 7% 내외는 적절한 교상후 치료를 받지 않은 것으로 나타났으며 이러한 부적절한 치료는 공수병 발생의 위험요소 중 하나이다(14).

WHO 보고에 따르면 전세계적으로 연간 공수병으로 55,000명이 사망하는 것으로 추정되고 있다. 사망자의 대부분은 아시아(31,500명)와 아프리카(23,700명)에서 주로 발생하고 있으며 이것은 전세계 공수병 발생의 95~98%를 차지한다(15). 이들 지역에서 공수병 환자의 90% 이상은 광견병에 걸린 개에 의해 감염되어 발병하는 것으로 보고되어 있다(16). 공수병 발생률을 보면 중남미지역에서는 인구 10만 명 당 0.01~0.6명 사망자가 발생하며 인도와 이디오피아에서는 인구 10만 명 당 2~18명의 사망자를 보인다.

사람과 박쥐를 포함한 동물에서 rabies virus가 존재하지 않는 국가는 뉴질랜드뿐이며 자연숙주인 박쥐에서만 rabies virus가 감염되어 있는 국가는 유럽 일부 국가(노르웨이, 스웨덴, 핀란드, 영국, 스페인, 포르투갈, 프랑스, 이탈리아, 독일, 덴마크 등), 호주, 일본 그리고 파푸아 뉴기니 정도이다(17).

Rabies virus 전파

공수병은 rabies virus에 감염된 동물(가축, 애완동물, 야생동물, 박쥐)의 교상이나 핥기 그리고 상처를 통하여 동물의 침 속에 있는 바이러스가 체내로 침입하여 감염되는 경우가 대부분이다. 공수병 다발 국가에서 공수병을 전염시키는 동물은 개이며 따라서 공수병은 광견병이 발병한 개에 의한 교상으로 98% 이상의 환자가 발생한다. 그러나 산발적으로 공수병이 발생하는 국가에서 공수병은 야생동물에 의해 전파된다. Rabies virus의 야생동물 숙주는 지역별로 차이가 있으며 유럽에서는 여우나 박쥐가 주요 숙주인 반면에 북미지역에서는 여우, 박쥐 이외에 스컹크, 코요테 및 너구리가 주요 숙주이다. 국내에서 광견병은 주로 개와 소에서 발생하고 있으며 야생동물로는 너구리(raccoon dog, *Nyctereutes procyonoides*)가 주요 숙주 동물로 알려져 있다(12).

Rabies virus 감염은 동물에 의한 교상 이외에도 흔하지는 않으나 조직 및 장기이식, 동굴탐험과 실험실 사고로 인한 공기전파와 관련된 발생 예가 보고된 바 있다(18~20). 최근에 장기이식 후에 공수병으로 미국과 독일에서 각각 한 명의 장기 공여자로부터 신장과 폐 등을 이식 받은 다수의 환자(각각 4명 및 3명)가 사망하였다(21, 22). 이외에 비교상에 의한 공수병 발생 사례는 1960년에 브라질에서 발생한 백신 사고(23), 점막이나 상처를 통한 감염 그리고 사람간 전파 예도 보고되었다(20).

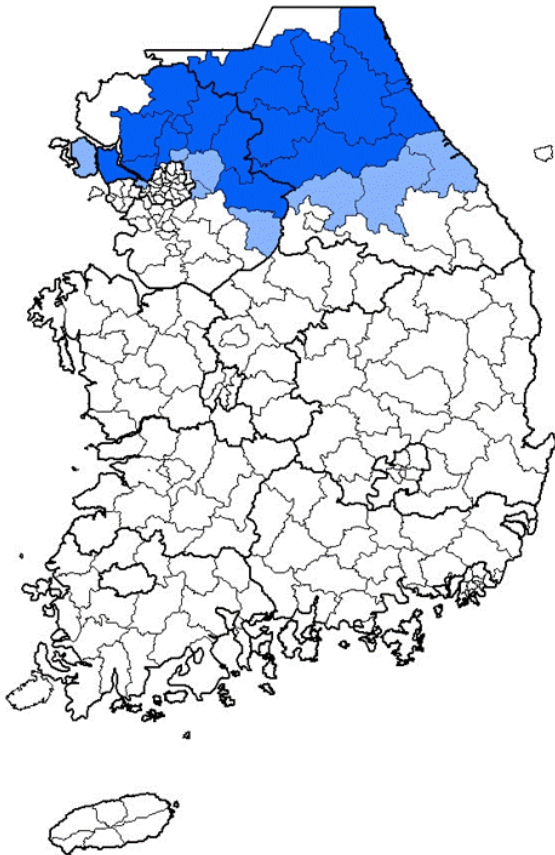


Figure 1. High- and suspect-risk regions of rabies. High-risk and suspect-risk regions are indicated in blue and light blue, respectively. The areas where rabies in humans and animals was reported since 1993 were designated as high-risk region of rabies.

병인 기전

광견병이 발병한 동물에 교상을 당하였을 때 타액 내에 존재하는 rabies virus는 교상으로 인하여 직접 말초신경에 접종되거나 접종부위에 인접한 신경조직 내로 침입하기 전에 신경 이외의 조직세포에서 증식할 수도 있다(10). 신경계로 rabies virus가 침입하기 전에 상처소독, 면역글로블린 투여 그리고 백신접종에 의한 항체 생성으로 바이러스 증식을 억제하여 발병을 예방할 수 있다.

교상 후에 타액 속에 있는 바이러스는 교상 부위의 근육과 피하조직에 침전되어 근육에서 증식한 다음 neuromuscular junction에 분포하고 있는 nicotinic acetylcholine receptor에 결합하여 말초신경에 감염된다(24). 이렇게 neuromuscular junction을 통과한 바이러스는 retrograde axonal transport에 의하여 말초신경의 축색을 따라 확산된다. 바이러스는 척수의 운동신경과 배근 신경절에서 증식하며 뇌로 이동하게 된다. 바이러스는 뇌신경세포에 감염되어 신경장애를 일으키며 뇌에서 증식한 바이러스는 자율신경과 감각신경을 따라 타액선, 피부, 각막 그리고 다른 여러 장기로 확산된다. 바이러스는 모낭세포 인근에 분포하는 신경세포에도 존재하므로 진단을 위한 적합한 생검 시료로 모낭세포가 이용되는 이유가 여기에 있다.

공수병은 임상학적으로 심각한 신경적 증상을 보임에도 불구하고 뇌에 염증성 변화는 관찰되지만 신경퇴행성 변화는 아주 경미한 수준인 것으로 보고되어 있다(25). 이러한 사실은 공수병이 사망에 이르게 하는 심각한 증상은 신경세포의 괴사에 의한 것이라기 보다는 신경세포 기능장애로 인하여 발생한다는 것을 시사한다. Rabies virus 감염에 따른 다양한 변화, 즉, 이온 채널, 세포 RNA와 단백질 합성, 신경전달 물질 등의 변화에 대한 연구결과도 보고되었다(26).

진단법

공수병 진단에는 혈청학적, 바이러스학적 그리고 병리조직학적 방법 등이 이용되고 있다. 공수병은 잠복기 동안에는 항체와 바이러스가 검출되지 않으며 증상이 관찰된 이후부터 항체와 바이러스를 검출 또는 분리가 가능하다. 진단용 검체는 타액(바이러스 검사), 피부 조직(바이러스 검사), 혈청(항체검사), 뇌척수액(항체검사), 뇌조직(바이러스 검사, 병리조직학적 검사)이 이용된다. 타액으로 바이러스 배출은 시기에 따라 차이가 있으므로 3-4일간 연속적으로 검체를 채취하여 검사하는 것이 권장되고 있다(27).

항체 검출은 간접면역형광항체법(indirect immunofluorescent assay), 면역효소중화측정법(enzyme-linked immunosorbent assay) 그리고 바이러스 중화시험법(rapid fluorescent focus inhibition test)이 이용되고 있다. 바이러스 분리는 마우스와 배양세포(마우스 neuroblastoma cell 및 BHK cell)가 이용되고 있으며 타액, 모낭상피 조직 그리고 뇌조직에서는 RT-PCR을 이용하여 바이러스 유전자를 검출할 수 있다(11, 28). Rabies virus 항원과 항체는 발병시기에 따라 검출율에 차이가 있다(27, 29). 모낭상피조직에서 항원은 발병초기에 검출율이 높으며 항체는 시기가 경과함에 따라 검출율이 상승한다

Table 1. Laboratory Confirmation of Rabies (29)

Target	Sample	Days after onset					Sensitivity
		0-4	5-8	9-12	13-16	>16	
Antigen	Skin	5/6	6/10	5/5	1/2	1/5	0.69 (N=28)
	Cornea	0/4	1/16	3/16	2/7	2/16	0.14 (N=59)
Antibody	Serum	1/15	5/20	8/25	14/20	12/14	0.39 (N=102)
	CSF	0/7	0/12	1/10	3/8	6/10	0.21 (N=47)

N, Number of sample

(29)(Table 1). 따라서 공수병의 정확한 진단에는 채취 시기와 종류가 다른 검체를 이용하는 것이 진단의 정확성을 높이는데 도움이 된다.

백신과 면역글로블린

공수병 백신은 nerve tissue-derived vaccine (NTV), human diploid cell vaccine (HDCV), purified chick embryo cell vaccine (PCECV), purified duck embryo vaccine (PDEV) 그리고 국내에서 사용되고 있는 purified Vero cell vaccine (PVRV)이 개발되어 사용되었거나 사용되고 있다. 신경조직 유체액으로 생산되는 NTV는 최초로 개발된 공수병 백신이나 낮은 중화항체 생성유도와 심각한 부작용(encephalomyelitis, chronic encephalitis, myeloradiculopathy, Guillain-Barré syndrome, peripheral neuropathy 등)이 보고되었다(30-32). WHO는 1984년에 NTV 사용 중단을 권고하였으며 세포배양 백신(HDCV 및 PVRV)과 PDEV의 2가지 형태의 백신의 사용을 권장하였다(33). 그러나 현재 일부 개발도상국가에서는 NTV를 사용하고 있다.

WHO에 의하면 공수병 바이러스에 대한 최소방어 항체수준은 0.5 IU/mL이다(17). 국내에서 고위험군에 속하는 직업군(33명)을 대상으로 기초면역 후 그리고 추가접종 후 1-4년이 경과한 시점에서 항체가 수준을 조사하였다. 추가접종 후 4년이 경과한 경우에는(n=1) 항체가 수준이 WHO 권고 수준 이하였으나 기초접종 후 3년이 경과한 그룹(n=8) 모두는 WHO 권고 수준 이상의 항체를 보유하고 있었다. 그러나 백신접종 후 2년이 경과한 그룹(n=14)에서 2명은 항체가 수준이 WHO 권고기준 이하였다. 조사 대상군의 수가 충분하지 않아 백신의 면역지속기간에 대한 결론을 내리기에는 어려우나 고위험군은 항체가 수준을 정기적으로 검사하여 추가접종을 실시할 필요가 있다.

PEP에 사용되는 공수병 백신은 종류에 따라 접종 도스와 일정 다르며 가장 널리 사용되는 HDCV, PVRV 및 PCECV의 경우에는 5회 접종하는 Essen regimen 법을 따르고 있다(34). 접종일정에 다른 프로그램의 중화항체 형성에 관한 연구에서 HDCV를 6회 접종하였을 때는 4회 접종 후에 충분한 항체가 형성되었으나 5회 접종 후부터는 항체가 상승은 없었다. 그리고 HDCV와 면역글로블린을 함께 접종했을 때 백신의 면역반응 유도에 면역글로블린의 간섭효과는 관찰되지 않았으며 3회 접종후 14일부터 충분한 항체가 형성되었다는 보고도 있다(34, 35). 우리나라에서 사용되고 있는 PVRV 유래의 Verorab 백신은 교상 전에는 3회 접종(0, 7 및 21일) 그리고 교상 후 예방적 치료를 위하여 5회(0, 3, 7, 14 및 21일) 접종 프로그램을 적용하고 있다(13).

Rabies virus는 중추신경계로 이행하기 전에 신경세포 이외의 조직에서 증식한 다음 말초신경을 따라 중추신경계로 도달한다. 면역글로블린은 교상 후에 바이러스가 침입한 직후부터 백신 접종에 의해 항체가 형성되기 전까지의 기간에 바이러스를 중화시켜 발병을 예방할 목적으로 투여된다. 교상 후 치료에 사용되는 면역글로블린은 백신 접종자의 혈장이나 면역한 말 혈장으로부터 제조된다(33). 사람 및 말에서 유래한 면역글로블린은 제한적 생산과 부작용 등을 문제가 있으며 이외에도 높은 제조비용과 혈액 유래 병원체 오염의 위험성을 안고 있다(36). 이러한 문제점을 해결하기 위한 대안으로 단클론항체 치료제가 개발되고 있으며 임상연구가 진행되고 있다(37, 38).

교상 후 치료

공수병은 광견병에 걸린 동물의 교상으로 인하여 rabies virus에 대부분 감염되며 감염부위에 면역글로블린 투여로 바이러스를 중화시키거나 백신접종으로 생성된 항체로 발병을 막을 수 있다. 교상을 당한 경우에는 즉시 상처부위를 세척(비누 사용)하고 교상 부위를 소독제로 소독하는 1차적 치료를 실시한다. 상처를 봉합할 경우에는 느슨하게 봉합하여 조직 삼출물이 흘러 나오게 한다(13). 교상 후 치료는 가급적 빠른 시일 내에 실시하여야 하며 면역글로블린은 백신 1차 접

종 7-8일 이후에는 투여하지 말아야 한다. 백신은 1차 접종 후 3일, 7일, 14일 그리고 28일에 1회씩 총 5회 접종한다. 한가지 유의할 것은 면역글로블린의 투여량으로 체중 kg당 20 IU를 주사하는 것이다(13).

국내 공수병 예방관리 지침상의 교상환자 치료에 관한 내용을 요약하면 Fig. 2와 같다(13). 교상 환자 치료는 교상 발생지역, 대상동물 그리고 동물의 광견병 백신접종 여부에 따라 다르다. 즉 공수병 위험 지역에서 발생한 교상 환자는 대상동물에서 광견병 임상증상이 관찰되지 않고 최근 1년 이내에 광견병 백신을 접종한 경우에도 우선적으로 PEP를 실시한 다음 해당동물을 10일간 임상증상을 관찰한 후에 그 결과에 따라 치료 지속여부를 결정한다. 동물이 임상증상을 보이거나 동물을 포획하지 못한 경우와 백신 접종일이 1년 이상을 경과한 경우에도 교상 후 치료를 우선적으로 실시하고 조직검사와 임상증상 관찰 결과에 따라 PEP의 지속 여부를 결정하게 된다. 위험지역을 제외한 지역에서 발생한 교상 환자는 해당동물을 포획하여 10일간 증상 관찰 결과(또는 조직검사 결과)에 따라 교상 후 치료실시 여부를 결정한다. 그러나 위험지역과 같이 대상동물을 포획하지 못하여 임상증상을 관찰하지 못하는 경우에는 즉시 교상 후 치료를 시행하여야 한다. 야생동물에 의한 교상 환자는 즉시 교상 후 치료를 실시하고 검사결과에 따라 치료조치 여부를 결정하게 된다. 세계보건기구와 미국 질병관리통계센터는 각각 노출된 정도와 접촉한 동물의 종류에 따라 노출 후 치료법을 정하고 있다(17, 39).

공수병 위험지역 내에서 2005-2008년까지 1,800여건의 교상 환자가 발생하였으며 대부분이 개(85%)에 의해 발생하였으며 너구리를 포함한 야생동물에 의한 교상은 전체 환자의 4.3% 정도였다(14). 완전하거나 적절한 교상 후 치료를 받은 환자는 광견병 백신 미접종 동물에 의한 교상(41%)을 당한 경우가 광견병 백신 접종동물에 의한 교상(13%)의 경우보다 높았다. 교상 후 치료를 받은 환자수는 매년 증가 추세에 있으며 2008년에는 39% 수준이었다(14). 2008년에 위험 지역에서 발생한 교상 환자 현황을 분석한 결과를 보면 광견병 백신을 받은 동물로부터 교상을 당한 환자 중에서 96%가 동물을 관찰하여 광견병 증상 여부를 확인하였다. 동물의 임상증상을 관찰한 경우에는 교상 후 치료로 79%가 소독 등의 응급처치만을 받았으며 7%는 관찰기간 동안 동물에서 증상이 관찰되지 않아 PEP를 중단하였으며 13%는 증상여부에 관계없이 PEP 과정을 마쳤다. 야생동물이나 광견

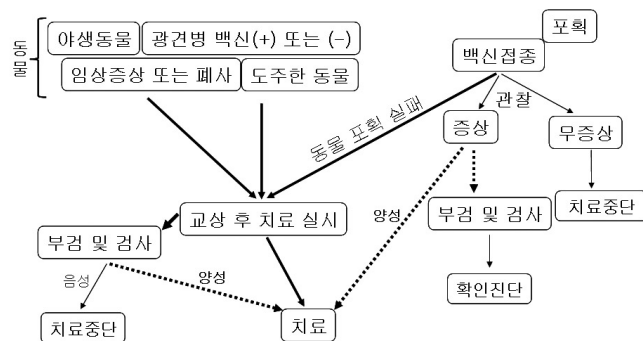


Figure 2. Guideline on post-exposure prophylaxis for animal bite patients (Korea CDC, 2007).

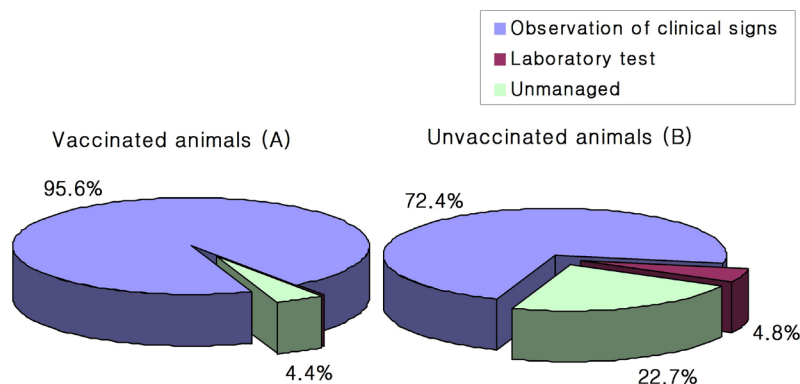


Figure 3. Management of animals to determine post-exposure treatment in 2008. (A) Bite cases by animals vaccinated to rabies. (B) Bite cases by unvaccinated animals.

병 백신접종을 받지 않은 동물에 의한 교상인 경우에는 72%가 동물을 관찰하였으며 5%가 동물의 광견병 검사를 실시하였다. 그러나 도주 등의 이유로 임상증상이나 검사가 불가능한 경우는 23%를 차지하였다(Fig. 3).

결론

국내에서 공수병은 1999년에 재발한 이후 6명의 환자 발생이 보고되었으나 2005년 이후부터 현재까지 환자발생은 없는 상황이다. 공수병은 동물에 교상을 당한 후에 예방적 치료를 받으면 발병을 방지할 수 있는 전염병이다. 현재 광견병 발생지역은 경기도와 강원도 북부지역에 한정되어 있으며 한강과 고속도로(영동)으로 둘러싸여 자연적인 경계가 형성되어 있다. 이러한 자연적 장벽이 동물의 이동을 제한하여 광견병 확산에 어느 정도 기여하는지에 대하여 알려진 것은 없으며 따라서 현재 위험지역을 벗어난 지역에서 공수병 환자가 발생할 가능성은 배제할 수 없다. 따라서 위험지역 이외의 지역에서 발생한 교상 환자에 대한 관리와 처치도 지침에 따라 실시하는 것이 중요하다.

공수병 예방은 동물의 광견병 관리와 직결된다. 그러므로 공수병 위험지역에 있는 동물과 가축에 대한 백신접종을 강화하고 야생동물, 특히 너구리에 대한 미끼백신을 충분히 살포하여 동물의 광견병 항체 보유율을 높이는 것이 필요하다. 또한 발생지역에서 동물에 교상을 당한 경우에 적절한 치료와 조치를 이루어지도록 홍보를 지속적으로 실시하여야 할 것이다.

감사의 글

교상환자 현황조사와 항체지속기간 관련 연구는 질병관리본부 국립보건연구원의 연구비에 의하여 수행되었다.

References

- Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:327-43.
- Smith JS, Fishbein DB, Rupprecht CE, Clark K. Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. *N Engl J Med* 1991;324:205-11.
- Grattan-Smith PJ, O'Regan WJ, Ellis PS, O'Flaherty SJ, McIntyre PB, Barnes CJ. Rabies. A second Australian case, with a long incubation period. *Med J Aust* 1992;156:651-4.
- Johnson N, Fooks A, McColl K. Human rabies case with long incubation, Australia. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1950-1.
- Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, Ertl HC, Dietzschold B, O'Reilly M, Leach RP, Fu ZF, Wunner WH, Bleck TP, Wilde H. Management of rabies in humans. *Clin Infect Dis* 2003;36:60-3.
- Wilde H, Hemachudha T, Jackson AC. Viewpoint: Management of human rabies. *Trans R Soc Trop Med. Hyg* 2008;102:979-82.
- Hattwick MA, Weis TT, Stechschulte CJ, Baer GM, Gregg MB. Recovery from rabies. A case report. *Ann Intern Med* 1972;76:931-42.
- Hattwick MAW. Human rabies. *Public Health Rev* 1974;3:229-74.
- 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;352:2508-14.
- Warrell MJ, Warrell DA. Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet* 2004;363:959-69.
- Noah DL, Drenzek CL, Smith JS, Krebs JW, Orciari L, Shaddock J, Sanderlin D, Whitfield S, Fekadu M, Olson JG, Rupprecht CE, Childs JE. Epidemiology of human rabies in the United States, 1980 to 1996. *Ann Intern Med* 1998;128:922-30.
- Kim CH, Lee CG, Yoon HC, Nam HM, Park CK, Lee JC, Kang MI, Wee SH. Rabies, an emerging disease in Korea. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2006;53:111-5.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Human Rabies Prevention & Control. 2007.
- Han MY, Cho JE, Seo SY, Jeong YE. Epidemiological features of animal bite cases occurred in highly risk areas of rabies in Korea, 2005 to 2008. 20th International Conference on Rabies in the Americas. 2009:45-6.
- Alliance for Rabies Control. Rabies facts. Available at: <http://www.rabiescontrol.net/EN/About-Rabies/Rabies-Facts.html>. Accessed 10 February 2009.
- Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, Fèvre EM, Meltzer MI, Miranda ME, Shaw A, Zinsstag J, Meslin FX. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bull World Health Organ* 2005;83:360-8.
- WHO. WHO Expert Consultation on rabies. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2005;931:1-88.
- Bronnert J, Wilde H, Tepsumethanon V, Lumlertdacha B, Hemachudha T. Organ transplantations and rabies transmission. *J Travel Med* 2007;14:177-80.
- Conomy JP, Leibovitz A, McCombs W, Stinson J. Airborne rabies encephalitis: demonstration of rabies virus in the human central nervous system. *Neurology* 1977;27:67-9.
- Gibbons RV. Cryptogenic rabies, bats, and the question of aerosol transmission. *Ann Emerg Med* 2002;39:528-36.
- Johnson N, Brookes SM, Fooks AR, Ross RS. Review of human rabies cases in the UK and in Germany. *Vet Rec* 2005;157:715.
- Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, Rupprecht C, Sutker WL, Ksiazek TG, Paddock CD, Guarner J, Shieh WJ, Goldsmith

- C, Hanlon CA, Zoretic J, Fischbach B, Niezgoda M, El-Feky WH, Orciari L, Sanchez EQ, Likos A, Klintmalm GB, Cardo D, LeDuc J, Chamberland ME, Jernigan DB, Zaki SR; Rabies in Transplant Recipients Investigation Team. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352:1103-11.
23. Par  M. An outbreak of post-vaccinal rabies (rage de laboratoire) in Fortaleza, Brazil, in 1960. Residual fixed virus as the etiological agent. *Bull World Health Organ.* 1965;33:177-82.
24. Jackson AC. Rabies. *Neurol Clin* 2008;26:717-26.
25. Iwasaki Y, Tobita M. Pathology. In: Jackson AC, Wunner WH, eds. Rabies. San Diego : Academic Press; 2002;283-306.
26. Fu ZF, Jackson AC. Neuronal dysfunction and death in rabies virus infection. *J Neurovirol* 2005;11:101-6.
27. Dacheux L, Reynes JM, Buchy P, Sivuth O, Diop BM, Rousset D, Rathat C, Jolly N, Dufourcq JB, Nareth C, Diop S, Iehl  C, Rajerison R, Sadorge C, Bourhy H. A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. *Clin Infect Dis* 2008;47:1410-7.
28. Woldehiwet Z. Clinical laboratory advances in the detection of rabies virus. *Clin Chim Acta* 2005;351:49-63.
29. Crepin P, Audry L, Rotivel Y, Gacoin A, Caroff C, Bourhy H. Intravital diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1998;36:1117-21.
30. Hemachudha T, Griffin DE, Giffels JJ, Johnson RT, Moser AB, Phanuphak P. Myelin basic protein as an encephalitogen in encephalomyelitis and polyneuritis following rabies vaccination. *N Engl J Med* 1987;316:369-74.
31. Piyasirisilp S, Hemachudha T. Neurological adverse events associated with vaccination. *Curr Opin Neurol* 2002;15:333-8.
32. Swamy HS, Anisya V, Nandi SS, Kaliaperumal VG. Neurological complications due to Semple-type antirabies vaccine. Clinical and therapeutic aspects. *J Assoc Physicians India* 1991;39:667-9.
33. WHO. WHO recommendations on rabies post-exposure treatment and the correct technique of intradermal immunization against rabies. Available at: http://www.who.int/rabies/en/WHO_recommendation_post_exp_treatment.pdf. Accessed 19 February 2010.
34. Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Franka R, Katz SL, Kerr HD, Lett S, Levis R, Meltzer MI, Schaffner W, Cieslak PR. Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals. *Vaccine* 2009;27:7141-8.
35. Aoki FY, Rubin ME, Friesen AD, Bowman JM, Saunders JR. Intravenous human rabies immunoglobulin for post-exposure prophylaxis: serum rabies neutralizing antibody concentrations and side-effects. *J Biol Stand* 1989;17:91-104.
36. Champion JM, Kean RB, Rupprecht CE, Notkins AL, Koprowski H, Dietzschold B, Hooper DC. The development of monoclonal human rabies virus-neutralizing antibodies as a substitute for pooled human immune globulin in the prophylactic treatment of rabies virus exposure. *J Immunol Methods* 2000;235:81-90.
37. Bakker AB, Python C, Kissling CJ, Pandya P, Marissen WE, Brink MF, Lagerwerf F, Worst S, van Corven E, Kostense S, Hartmann K, Weverling GJ, Uytdehaag F, Herzog C, Briggs DJ, Rupprecht CE, Grimaldi R, Goudsmit J. First administration to humans of a monoclonal antibody cocktail against rabies virus: safety, tolerability, and neutralizing activity. *Vaccine* 2008;26:5922-7.
38. Goudsmit J, Marissen WE, Weldon WC, Niezgoda M, Hanlon CA, Rice AB, Kruif J, Dietzschold B, Bakker AB, Rupprecht CE. Comparison of an anti-rabies human monoclonal antibody combination with human polyclonal anti-rabies immune globulin. *J Infect Dis* 2006;193:796-801.
39. Anonymous. Rabies vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:425-35.