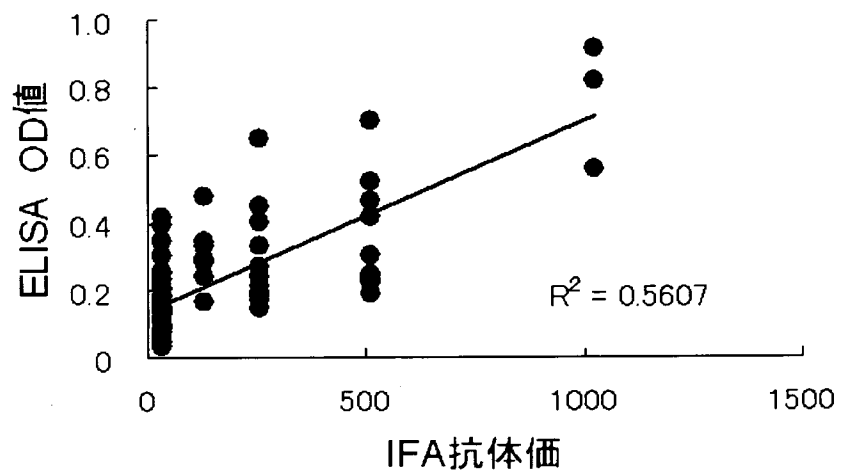


図1 ELISA と IFA 法の相関性



$R^2 = 0.5607$

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

我が国における動物由来感染症の感染実態把握に資する研究

当院ワクチン外来受診者に対する輸入狂犬病発生の影響に関する研究

主任研究者 高山 直秀（東京都立駒込病院小児科）
分担研究者 菅沼 明彦（東京都立駒込病院感染症科）
研究協力者 柳澤 如樹（東京都立駒込病院感染症科）

研究要旨 2006年11月の2例の輸入狂犬病発生報道が当院の狂犬病曝露後免疫実施者に対して及ぼした影響を調査した。曝露後免疫実施者は、報道後に急増し、特に現地で適切な処置を受けなかった者の増加が顕著であった。曝露後免疫実施者は、2007年も引き続き増加傾向にあり、狂犬病ワクチンの需要の高まりを示していた。今後も狂犬病ワクチンの需用が急増する事態がおり得ることから、その対応について総合的に検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

狂犬病は致死的な脳炎をきたす人獣共通感染症であり、発症すると確立された治療法はなく、ほぼ全例が死に至る。現在使用されている組織培養不活化狂犬病ワクチンの有効性は確立されており、適切な曝露前免疫、曝露後免疫による発症予防が重要である。日本では1957年以降、国内において狂犬病に感染したヒト、動物を認めないが、海外ではアジアを中心に流行が持続している。1975年以降は、国内において狂犬病患者の報告は認めなかったが、2006年11月に相次いで2例の輸入狂犬病が報告された。これにより、国民の狂犬病への関心は喚起されたが、狂犬病ワクチンの需要が急増し、結果として深刻な狂犬病ワクチンの不足を招いた。

今回我々は、2006年11月の輸入狂犬病の発生が、当院ワクチン外来を受診した狂犬病曝露後免疫実施者の動向にどのような変化をもたらしたかを調査、分析したので

報告する。

B. 研究方法

当院ワクチン外来における狂犬病曝露後免疫実施者について、診療録及び予防接種台帳を基に①実施者数、②当院受診前の曝露後免疫の有無を調査した。

C. 研究結果

2006年11月における狂犬病報道前後の曝露後免疫実施者数は、報道前4例、報道後15例であった。報道前の4例中、当院受診前に海外で曝露後免疫を実施されていなかった者は半数の2例であった。対して、報道後の15例中、受診前に曝露後免疫を実施されていなかった者は86%にあたる13例であった。（図1）

2006年1月～2007年6月の月別曝露後免疫実施者数では、輸入狂犬病報道前の2006年1月～10月において68例（月平均6.8例）であり、受診前に海外で曝露前

免疫を実施したものが 48 例 (71 %)、実施していないものが 20 例 (29 %) であった。2006 年 11 月～2007 年 4 月は、112 例 (月平均 18.7 例) であった。当院受診前に適切な曝露後予防を実施されたのは、46 例 (41 %)、実施していないもの 66 例 (59 %) であった (図 2)。

年別の曝露後発症予防の実施者は、1990 年より徐々に増加を認め、2000 年より 70 - 80 例で推移していた。(2003 年の受診者低下は、SARS 発生による渡航者が減少を反映していると考えられる) しかし、輸入狂犬病報道があった 2006 年には、100 例を超え、108 名となった (図 3)。なお、2007 年には 139 例と更に増加を認めた。

D. 考察

当院への狂犬病曝露後免疫受診者は、2006 年 11 月の輸入狂犬病患者報道により、急激な増加を認めた。この原因として、1) 輸入狂犬病発生により狂犬病が全国的に認知され、狂犬病への関心と不安が増大した、2) 狂犬病ワクチンの不足により、狂犬病ワクチンの接種が可能な医療機関が減少し、当院へ接種希望者が集中した、3) 当院が東京都の緊急接種医療機関に指定され、保健所などからの紹介が増加した、などがあげられる。

実際に受診した狂犬病曝露後免疫希望者の内訳をみると、狂犬病流行地にて動物咬傷受傷後から当院受診までに適切な曝露後免疫を受けていないものの増加が特に著しかった。これは、渡航前に狂犬病の存在を認識していない、曝露後の適切な対応を知らないなどの

理由により、現地での曝露後免疫を受けず、国内の狂犬病報道を契機に受診したものが多かったと推察される。この結果は、渡航先の医療情報が必ずしも、渡航者に正しく伝わらず、狂犬病曝露後免疫に適切な

処置を受けていなかった動物咬傷受傷者が少なくないことが示唆された。渡航者に正しく情報を伝えるためには、渡航者を取り巻く学校、企業、旅行会社などにおける教育、啓蒙が重要である。

今回の急激な需要増加による狂犬病ワクチンの不足は、国により曝露後免疫が優先され、曝露前免疫が制限されるという事態を招いた。抗狂犬病免疫グロブリンが世界的に不足している現状において、曝露前免疫は曝露後免疫の効果を確実にかつ速やかに得るための手段として非常に重要である。狂犬病ワクチンの需要は、引き続き増加傾向にあり、今後も曝露前免疫、曝露後免疫を最大限確保しうるような対応策を構築しておく必要がある。

対応策として、ワクチンの供給に関するものと、ワクチンの接種を行う医療機関に関わるものが考えられる。ワクチンの供給については、生産体制の強化、海外からの緊急輸入、備蓄によるワクチンの確保、医療機関への配分の調整、などがあげられる。しかし、国産狂犬病ワクチンは 1 社のみで生産され、供給量に限りがあることや、ワクチンの緊急輸入、備蓄について行政が迅速に対応することが現実的に困難であるなど、いずれの方策も緊急時の対応として十分とは言えない。医療機関に関しては、まず狂犬病ワクチンの適正使用が求められる。現在の曝露後免疫の対象は、狂犬病流行地域における動物咬傷受傷者であり、国内の受傷者は原則として対象ではない。限られたワクチンの供給量の中で、有効な曝露前免疫・曝露後免疫の実施を確保するため、少量で有効なワクチン接種法の検討も望まれる。そのような接種法の例として、皮内接種法があげられる。これは、ワクチン接種量を皮下接種の 1/5 の量として皮内接種を行うものである。特に、タイを中心に実施され、その有効性が報告されている。

国内においても国産狂犬病ワクチンを用いた皮内接種法の検討が行われており、その臨床への応用が期待される。

G. 研究発表

1：学会発表

この報告の要旨は、第 10 回日本ワクチン学会にて報告した。

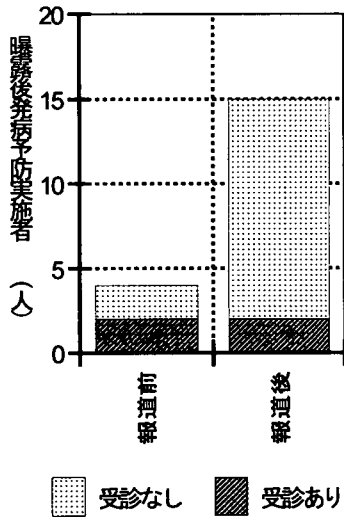


図 1. 輸入狂犬病報道前後の受診者数の変化

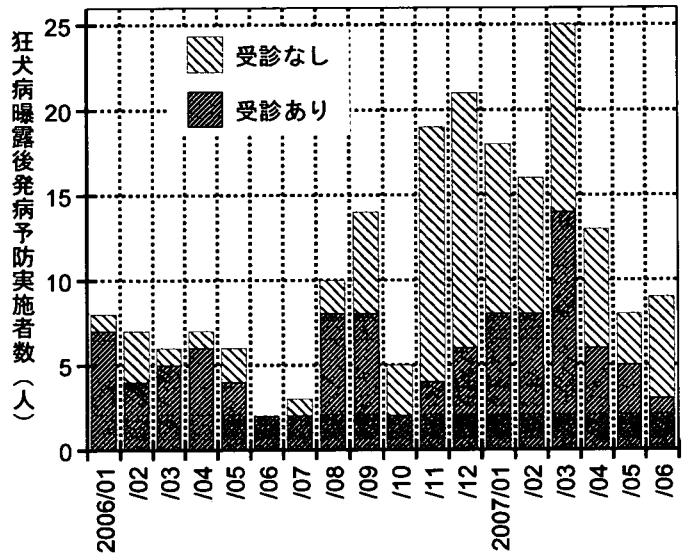


図 2. 輸入狂犬病報道前後の月別狂犬病曝露後発病予防実施者数の変化

受診あり：海外の医療機関で狂犬病ワクチン接種を受けて帰国した者

受診なし：現地で医療機関を受診せずに帰国した者

当院ワクチン外来を受診する狂犬病曝露後発病予防希望者のうち約 55 %の者は海外の医療機関で狂犬病ワクチン接種を開始したのち、帰国して当院を受診しているが、2006 年 11 ～ 12 月は帰国してはじめて狂犬病の可能性にきづいて受診した者が急増した。

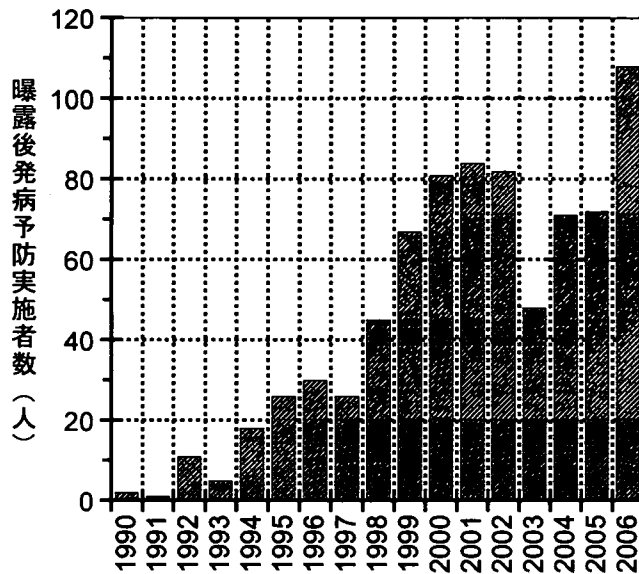


図3. 年別狂犬病曝露後発病予防実施者数

1994年から2000年にかけてみられた実施者数の急激な増加は、単に海外渡航者数の増加では説明できない。海外の狂犬病常在地でイヌなどの狂犬病危険動物に咬まれて帰国し、曝露後発病予防を希望する人々は増加しているが、曝露後発病予防希望者を受け入れて狂犬病ワクチン接種を行う医療機関が少ないために、希望者が一部の医療機関に集中した結果と考えられる。なお、2003年の実施者減少はSARSが流行したため、渡航者が減少したことによるとも考えられる。

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

我が国における動物由来感染症の感染実態把握に資する研究

狂犬病ワクチン曝露前免疫の効果に関する研究

主任研究者 高山 直秀 （東京都立駒込病院小児科）
分担研究者 菅沼 明彦 （東京都立駒込病院感染症科）
研究協力者 柳澤 如樹 （東京都立駒込病院感染症科）
研究協力者 西村 昌晃 （畜産生物化学安全研究所）

研究要旨 日本における狂犬病曝露前免疫は、狂犬病ワクチンを1ヵ月間隔で2回接種し、6-12ヵ月後に3回目を接種して基礎免疫を完了するように指示されている。しかし、多くの渡航者は渡航決定から出発までの時間が1-2ヵ月しかなく、上記の間隔で3回の狂犬病ワクチン接種を実施することができない。一部には狂犬病ワクチン2回接種のみの曝露前免疫の効果に疑問視する意見がある。渡航前に曝露前免疫として狂犬病ワクチンを2回あるいは、3回接種した者のうち、海外で動物咬傷を受けた者において曝露後免疫の効果を検討した。対象となった5症例はいずれも曝露後免疫あるいは追加接種により良好な抗体産生を認めた。狂犬病曝露前免疫の目的は、狂犬病曝露後発症予防の効果を確かかつ速やかに得ることにある。したがって、たとえ2回の接種でも曝露前免疫を実施すべきであると結論できる。

A. 研究目的

狂犬病曝露前免疫は、狂犬病曝露後免疫の効果を確かかつ速やかに得ることを目的に行われる。

狂犬病曝露前免疫における、狂犬病ワクチンの接種スケジュールは、国際保健機関（WHO）が0,7,28日（WHO方式）を推奨しているのに対し、日本では0,30,210日（日本方式）が示されている。日本方式に従った場合、曝露前免疫の完遂に半年以上を要するため、多くの渡航者は、出国前に2回までしか接種を受けることができない。一部には狂犬病ワクチン2回接種のみの曝露前免疫の効果に疑問視する意見がある。また、その予防効果について、これまで検討した報告はない。

本研究は、国産狂犬病ワクチンによる狂犬病曝露前免疫の効果について検討することを目的に行われた。

B. 研究方法

曝露前免疫歴を有し、狂犬病常在地にて狂犬病危険動物による傷を受けた後、当院にて狂犬病曝露後免疫を行ったものを対象とした。なお、曝露前免疫の効果維持を目的に追加接種を行った1例も対象に加えた。調査対象は曝露前免疫、曝露後免疫ともに国産狂犬病ワクチン使用した症例に限った。

対象者の年齢、性別、曝露前免疫から曝露前免疫までのワクチン接種回数、曝露前免疫から曝露後免疫までの期間について、

診療録，及び予防接種台帳を基に調査を行った。

4 症例では曝露後免疫として，狂犬病ワクチンを 2 回接種し，1 例は曝露前免疫維持として 1 回接種した。最終接種終了約 2 週間後に採血を行った。採取された血液は，畜産生物科学安全研究所に送付し，同研究所において狂犬病抗体価を測定した。狂犬病抗体価は，FAVN 法にて得られた中和抗体価を標準血清との比較により換算し，国際単位 (IU/ml) で表したものである。

C. 研究結果

性別は男性 2 例，女性 3 例，年齢は 2 ～ 31 歳であった。曝露前免疫のワクチン接種回数は，3 回 3 例，2 回 2 例であった。3 回接種の 3 例は，日本方式 1 例，WHO 方式 2 例であった。2 回接種の 2 例はいずれも，日本方式で 0，30 日に接種を行った。1 例は，動物咬傷受傷歴はなく，曝露前免疫維持を目的として追加接種 1 回を行った。曝露前免疫終了から曝露後免疫開始までの期間は，39 ～ 2152 日であった。(図 1)

曝露後免疫終了後の中和抗体は，23.4 ～ 121.5IU/ml であり，全症例が防御抗体価であるとされる 0.5IU/ml を上回った。(図 2) 曝露後免疫後の副反応として，局所性に発赤，腫脹，搔痒感を認めたものが 1 例，搔痒感を認めたものが 1 例であった。全身性副反応を訴えた症例は認めなかった。

D. 考察

曝露前免疫は，3 回接種が原則であるが，実際には 2 回接種しか実施できない場合も多い。今回の結果より，日本方式の曝露前 2 回接種であっても，曝露後免疫により，防御抗体価を大きく上回る抗体価を得られることが示された。また，曝露前 3 回接種との比較でも遜色のない結果であった。曝露前免疫は，3 回接種が国際的に標準であり，

感染リスクが高い場合は早期に完遂する WHO 方式も考慮される。しかし，渡航前に十分な接種機会が得られない場合に，曝露前 2 回の接種でも有効であることが示された。

今回の検討では，曝露前接種より 7 か月 ～ 6 年経過した後に曝露後免疫を実施した症例が含まれ，いずれも有意な抗体上昇を認めた。これは，曝露前免疫の効果が，長期にわたり持続することを示している。海外より，曝露前免疫の効果が長期に及ぶとの報告は見られるが，国産狂犬病ワクチンでも同様の効果が示めされた。

上記の結果を踏まえ，現在の国内におけるワクチン既接種者への曝露後免疫について，検討が必要であると考えられた。

国内では，曝露前免疫を完了したものへの曝露後免疫について，特に接種回数が明示されていないため，曝露前免疫未実施者と同様に 6 回接種を要すると解釈される。また，曝露後免疫完了者に再度曝露があった場合，6 か月以内では曝露後免疫が不要であり，6 か月以降は，再度 6 回の接種を要するとしている。(図 3) 対して，WHO では，上記のいずれの場合も，2 回接種による曝露後免疫が推奨されている。我々の結果からは，曝露前免疫後，及び曝露後免疫完遂後の曝露時は，いずれも海外の方法に準じた 2 回接種で対応可能であると考えられた。

曝露前免疫の効果維持を目的とする追加接種についても，海外では 2 年ごとに 1 回の追加接種が推奨されているが，国内では具体的方法が明示されていない。

今後，曝露前免疫・曝露前免疫及び免疫維持のための追加接種について，さらに検討し，具体的な接種法の確立が課題である。

G. 研究発表

本研究の要旨は，第 56 回日本感染症学

会東日本地方会にて報告した。

表 1. 調査対象症例

症例	年齢	性別	曝露前免疫 *1	曝露前免疫完了ないし中断から狂犬病曝露後発病予防開始までの期間 (日)
1	2歳	女性	3回 ; 日本方式	48日
2	31歳	男性	3回 ; WHO方式	1305日 (約3年半)
3	21歳	女性	3回 ; WHO方式 *2	2152日 (約6年)
4	19歳	男性	2回 ; 日本方式	39日
5	20歳	女性	2回 ; 日本方式	215日

*1. 3回接種 ; 日本方式 : 0日, 30日, 6-12ヵ月

WHO方式 : 0日, 7日, 30日

2回接種 ; 日本方式 ; 0日, 30日

*2. 曝露前免疫維持のために追加接種1回

表 2. 狂犬病ワクチン既接種者に対する狂犬病曝露後発病予防指針

狂犬病ワクチン接種から動物咬傷までの期間	国産狂犬病ワクチンの添付文書による指示	国際的に標準となっている指示
曝露前免疫完了後の動物咬傷受傷	狂犬病ワクチンを6回接種 (0,3,7,14,30,90日)	狂犬病ワクチンを2回接種 (0, 3日)
狂犬病曝露後発病予防完了後6ヵ月以内の動物咬傷再受傷	狂犬病ワクチン接種不要	狂犬病ワクチンを2回接種 (0, 3日)
狂犬病曝露後発病予防完了後6ヵ月以降の動物咬傷再受傷	狂犬病ワクチンを6回接種 (0,3,7,14,30,90日)	狂犬病ワクチンを2回接種 (0, 3日)

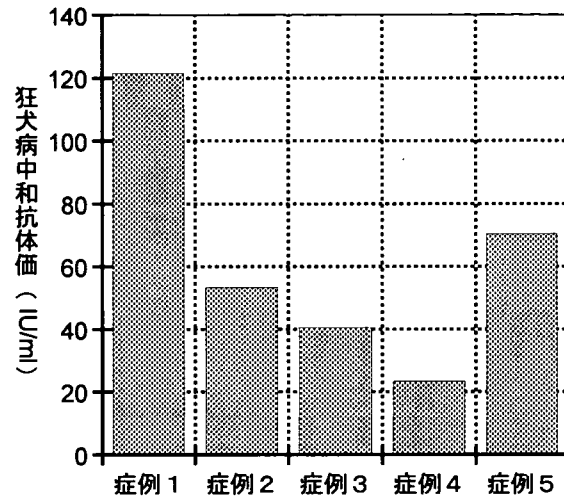


図 1. 狂犬病曝露後発病予防実施後の
 狂犬病中和抗体価
 症例 1, 2, 3 は曝露前に狂犬病ワクチン 3 回接種
 症例 4, 5 は曝露前に狂犬病ワクチン 2 回接種

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

国産狂犬病ワクチンを用いた WHO 方式による狂犬病曝露前免疫の検討

主任研究者 高山 直秀（東京都立駒込病院小児科）
分担研究者 菅沼 明彦（東京都立駒込病院感染症科）
研究協力者 柳澤 如樹（東京都立駒込病院感染症科）
研究協力者 万年 和明（大分大学総合科学研究支援センター）

研究要旨 本邦での狂犬病曝露前免疫は、組織培養不活化ワクチン 1 回量 1.0ml を 4 週間隔で 2 回、その後 6-12 ヶ月後に 1 回皮下注射する方式が標準である。この方式では、多くの渡航者にとって、時間的な制約から 3 回の基礎免疫を完了することは極めて困難である。WHO では曝露前免疫を行う方法として、初回接種日を 0 日として、0, 7, 28 日に狂犬病ワクチンを接種すること推奨している（WHO 方式）。同意を得た健康成人 26 名を対象に、国産の狂犬病ワクチンを WHO 方式で接種した。3 回目接種 2 週間後には全員の抗体価が 1.6 IU/ml 以上であった。重篤な有害事象は認めなかった。国産狂犬病ワクチンは WHO 方式で接種しても安全かつ有効であるといえる。

A. 研究目的

世界保健機関（WHO）は、狂犬病流行地において動物による咬傷を受けた場合、抗狂犬病免疫グロブリン（RIG）の投与と組織培養不活化ワクチン接種による曝露後発症予防を勧告している。一方、曝露前免疫を受けていれば、RIG の投与は不要となる。RIG は世界的に不足しており、入手が容易でないうえ、日本では市販されていない。曝露後免疫の効果を確実にするうえで、狂犬病曝露前免疫を行っておくことは重要である。

本邦での狂犬病曝露前免疫は、組織培養不活化ワクチン 1 回量 1.0ml を 4 週間隔で 2 回、その後 6-12 ヶ月後に 1 回皮下注射する方式が標準である（標準法）。しかし、多くの渡航者は本邦の標準法で 3 回の基礎免疫を完了することは困難であり、狂犬病ワクチンを 2 回接種して出国している。

WHO は 0, 7, 28 日に組織培養不活化

狂犬病ワクチンを接種することを推奨している（WHO 方式）。この方式によれば、1 ヶ月間で基礎免疫を完了することができるが、国産の狂犬病ワクチンを用いて、その有効性や安全性を検討した報告はない。

我々は、同意を得た健康成人に対して、国産狂犬病ワクチンを用いて、WHO 方式による狂犬病曝露前免疫の有効性と安全性を調査した。

B. 研究方法

これまで狂犬病ワクチンの接種歴がなく、接種を希望した海外派遣予定の 25-54 歳の健康男性 26 人を対象として、本調査の目的、調査項目、接種ワクチンと予想される副反応について文書、および口頭で説明し、WHO 方式による狂犬病曝露前免疫を行うことの同意を得た。

ワクチンは、化学及血清療法研究所（化血研）製組織培養不活化狂犬病ワクチンの

ロット RB02 と RB03 を用いた。被接種者には、接種後の発赤、腫脹、疼痛、搔痒感などの自覚症状の有無について観察して、次回接種時および採血時に報告するように依頼した。

血中抗狂犬病抗体価は、2 回目接種直前（7 日目）、2 回目接種 3 週間後（28 日目）、および 3 回目接種後 2 週間（42 日目）に測定した。中和抗体価は、国際獣疫事務局が記載した国際標準法にて測定し、国際標準血清と比較して国際単位（IU）に換算して表した。

C. 研究結果

1. 血中抗狂犬病抗体価

2 回目接種直前（7 日目）の血中抗狂犬病抗体価は、全例が 0.5 IU/ml 未満で陰性であった。2 回目接種 3 週間後（28 日目）の抗体価は、全例が感染防御レベルとされる 0.5 IU/ml 以上となり、抗体価の範囲は 1.2 - 6.0 IU/ml であり、幾何平均値は 2.3 IU/ml であった。3 回目接種後 2 週間（42 日目）には、全例で中和抗体価の上昇が認められた。中和抗体価の範囲は 6.0 - 32.7 IU/ml で、幾何平均値は 8.9 IU/ml であった（図 1）。

2. 接種後の局所および全身症状

3 回のワクチン接種期間中に、ワクチン接種部位に発赤を認めた例は 2 例、腫脹を認めた例は 4 例、疼痛を認めた例は 2 例、搔痒感を認めた例は 1 例であった。発熱、

頭痛、全身倦怠感などの全身症状を報告した例はなかった。

D. 考察

2 回目のワクチン接種終了後 3 週間（28 日目）に測定した血中抗狂犬病抗体価は、全例が発症防御レベル（0.5 IU/ml）を超えており、3 回目のワクチン接種終了後 2 週間（42 日目）にはさらに抗体価の上昇がみられたので、本法の有効性は十分高いと考えられた。接種部位の発赤や腫脹は見られたものの、重大な副反応は認められず、安全性の面でも問題はないと考えられた。

2006 年 11 月、国内で 36 年ぶりに相次いで輸入狂犬病患者が発生した。交通手段の発達により、日本から数時間で狂犬病常在地に渡航できることを考えると、今後も輸入狂犬病患者が発生する可能性はある。本邦で RIG の入手が困難である以上、曝露後免疫をより確実にして、狂犬病犠牲者をなくすためには、狂犬病曝露前免疫を行うことが重要である。WHO 方式による狂犬病曝露前免疫は、短期間で基礎免疫を完了することができる有用な接種方式であり、今回の調査により国産の狂犬病ワクチンを WHO 方式で接種しても、その効果や安全性は高いことが明らかになった。出国までに時間が限られた狂犬病常在地への渡航者には、WHO 方式による曝露前免疫を勧めてよいと考える。

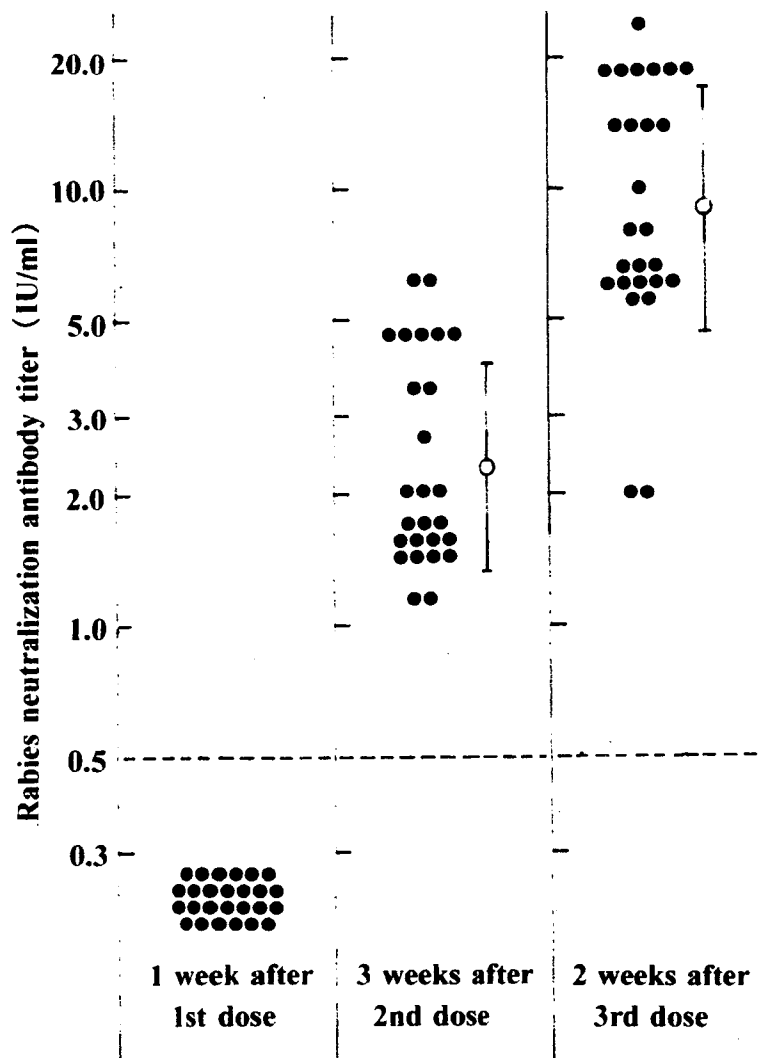


図1. 狂犬病ワクチン接種後の狂犬病中和抗体価
 黒丸は個人の狂犬病中和抗体価, 白丸は中和抗体価の幾何平均値,
 白丸を貫く縦線は± SDを示す。横破線はWHOの定める発症
 防御レベルを示す。

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

国産狂犬病ワクチンの皮内接種によるヒト狂犬病曝露前免疫の検討

主任研究者 高山 直秀 （東京都立駒込病院小児科）
分担研究者 菅沼 明彦 （東京都立駒込病院感染症科）
研究協力者 柳澤 如樹 （東京都立駒込病院感染症科）

研究要旨 2006年11月に国内で輸入狂犬病患者が発生したのち、狂犬病ワクチンの需要が急増し、全国的に狂犬病ワクチンが品不足に陥った。このため、厚生労働省は緊急避難的に狂犬病曝露前免疫を制限する方針を示した。しかし、曝露後免疫の効果を確実にするうえで、狂犬病曝露前免疫を行っておくことが重要である。タイでは、狂犬病ワクチン接種量を減量するために、皮内接種法（タイ赤十字方式）が広く用いられ、効果を上げている。国産狂犬病ワクチンによる皮内接種法の可否を知るため、同意を得た健康成人に、ワクチンを皮内接種した。ワクチン0.1mlを2ヵ所に2回皮内接種した2週間後には、17例全例で、抗体価が0.5 EU/ml以上に上昇した。すなわち、国産狂犬病ワクチンは皮内に接種しても安全かつ有効であると考えられる。

A. 研究目的

2006年11月に国内で相次いで輸入狂犬病患者が発生したのち、狂犬病ワクチンの需要が急増した。しかし、需要の増加が供給を上回っていたため、全国的に狂犬病ワクチンが品不足に陥った。このため、厚生労働省は緊急避難的に狂犬病曝露前免疫を制限する方針を示した。世界保健機関（WHO）は、狂犬病流行地において動物による咬傷を受けた場合、抗狂犬病免疫グロブリン（RIG）の投与と組織培養不活化ワクチン接種による曝露後発症予防を勧告している³）。ただし、曝露前免疫を受けていればRIGの投与が不要になる。RIGは世界的に不足しており、入手が容易でないため、曝露後免疫の効果を確実にするうえで、狂犬病曝露前免疫を行っておくことが重要である。

我が国における狂犬病ワクチンの生産量

は少なく、急な増産ができないことに鑑みれば、今回のようなワクチン不足の事態に備えて、接種ワクチン量が少なくとも、高い効果を挙げることができる接種法を検討しておくことが必要である。

狂犬病常在地であるタイでは、一人当たりの狂犬病ワクチン接種量を減量するために、皮内接種法（タイ赤十字方式）が広く用いられ、曝露後発症予防に効果をあげているばかりか、曝露前免疫にも採用され成果をあげている。国産の狂犬病ワクチンを用いての皮内接種法については、高山らの皮内・皮下併用法以外に、その有効性や安全性がこれまで検討されておらず、皮内接種のみによる曝露前免疫は1例が報告されているにすぎない。

国産ワクチンを用いた皮内接種法の可否を知るため、同意を得た健康成人に対して、国産狂犬病ワクチンを皮内接種して、狂犬

病曝露前免疫の効果と安全性を調査した。

B. 研究方法

1. 接種対象者

本調査の目的、調査項目、接種ワクチンと予測される副反応について文書、および口頭で説明をして、同意が得られた医療・獣医療関係者 17 人名を対象とした。

2. 接種ワクチン

化学及血清療法研究所（化血研）製組織培養不活化狂犬病ワクチンのロット RB02 および RB03 を用いた。狂犬病ワクチンは溶解液 1ml で溶解した後、その 0.1ml ずつを左右前腕に皮内注射した。

3. 局所および全身反応

全例について、皮内接種 15 分後の接種局所における膨疹、発赤を視診で確認し、搔痒感の有無を質問した。さらに、次回接種時および採血時に前回注射による局所の腫脹、発赤、疼痛、搔痒感の自覚症状の有無について問診した。

4. 抗体検査

狂犬病ワクチンの接種を 2-4 週間隔で 2 回皮内接種し、2 回目接種 2-3 週間後に採血して、血中抗狂犬病抗体価を測定した。血中抗狂犬病抗体価は、化血研臨床検査センターに依頼して、Platelia rabies kit (BIO-RAD Laboratories) を用いて、ELISA 法で測定した。

C. 研究結果

1. 対象者の年齢分布

対象者は男性 11 例、女性 6 例の合計 17 例であった。年齢分布は 22 歳から 55 歳まで、20 歳代が 13 例、30 歳代が 2 例、40 歳代が 1 例、50 歳代が 1 例であり、平均年齢は 30.2 ± 7.5 歳であった。

2. 血中抗狂犬病抗体価

ワクチンを 2 回皮内接種した 2 週間後には、17 例全例で、抗体価が 0.5 EU/ml 以上

に上昇していた。抗体価の範囲は 0.5-11.5 EU/ml、幾何平均値は 2.5 EU/ml であった (図 1)。

3. 接種後の局所反応および全身症状

ワクチン接種 15 分後、局所の発赤を呈したものは 5 例、腫脹を認めたものは 9 例、疼痛を認めたものは 0 例、搔痒感を認めたものは 2 例であった。局所の発赤は、数日間残ったと報告したものがあつたが、発熱、頭痛、倦怠感などの全身症状を報告した例はなかつた。

D. 考察

本邦での狂犬病曝露前免疫は、組織培養不活化ワクチン 1 回量 1.0ml を 4 週間隔で 2 回、その後 6-12 ヶ月後に 1 回皮下注射する方式が標準である。しかし、今回生じたようなワクチン供給不足の状況において、1 人に 1 回量 1.0ml を投与すれば、短期間にワクチンが枯渇して、實際上狂犬病ワクチン接種が不可能となるであろう。高山らは、狂犬病ワクチン成分にアレルギー反応がある患者に皮内接種で曝露前免疫を行った例を報告している。本報告では、患者に全身反応はなく、有意な抗体上昇が見られ、国産ワクチンを用いても皮内接種による曝露前免疫が可能であることが示唆された。今回我々は、ワクチン不足の状況下でも、できる限り多くの人々からの要望に応えられるように、狂犬病ワクチンの 1 回接種量を減量しても効果が得られる方法として、タイ方式を改変した皮内接種法（駒込方式）を考案し、その有効性と安全性を検討した。小規模な接種試験であったが、接種者全員の抗体価が 0.5 EU/ml 以上となった。これは WHO の定める発症防御レベルの 0.5 IU/ml 以上と同等とみなすことができる。また接種部位の発赤等軽度の局所副反応を認めたが、全身的副反応は認められなかつた。

我が国における狂犬病ワクチンの生産量は、定期接種のワクチンに比べれば非常に少なく、急激な需要の増大が起これば、狂犬病ワクチンが不足する事態は避けられない。ワクチン不足への対処法として、ワクチンの備蓄や外国から緊急輸入するなどの方策が考えられる。しかし、ワクチンの備蓄は期限切れで廃棄することになる可能性や、外国産のワクチンの輸入に関しては法的な制限もあり、現実的には難しい。また、ワクチンは急に増産することができない。交通手段の発達により、日本から数時間以

内で狂犬病常在地に渡航できることを考えると、今後も輸入狂犬病患者が発生し、再び狂犬病ワクチンの供給不足が発生する可能性があることを十分認識する必要がある。今回検討した駒込方式は接種量が少なくとも、標準法に劣らず効果が見られ、かつ副作用も軽微であるため、ワクチン不足時にはもちろん、平時にも使用できる有効な曝露前免疫法となる可能性があり、今後はより多くの被接種者を対象として、更なる検討を行う価値がある。

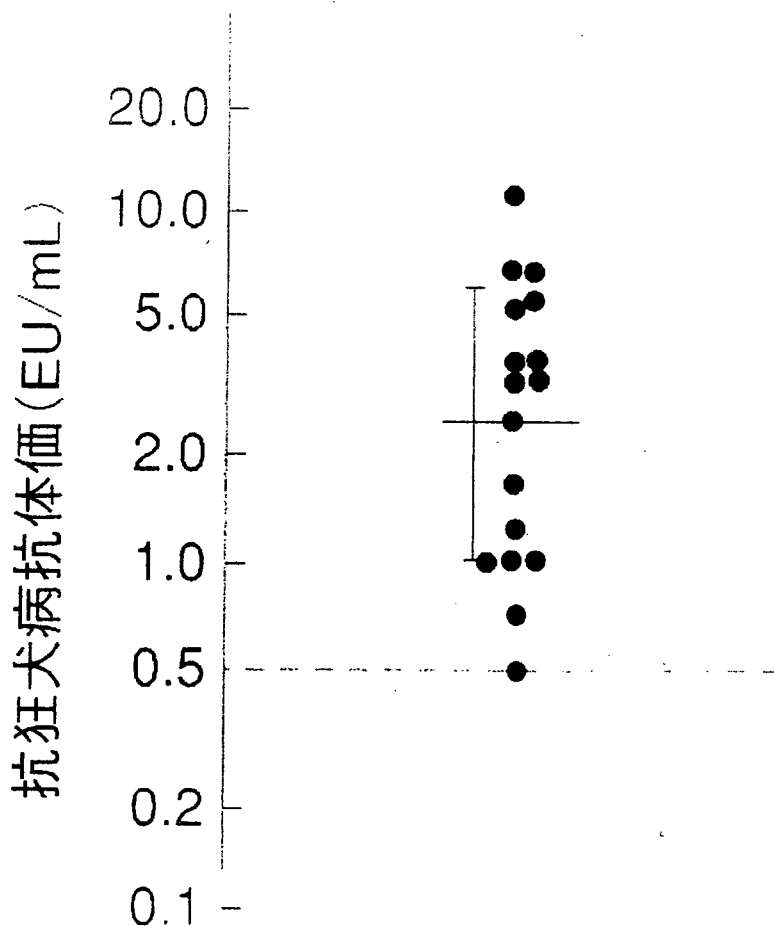


図1. 狂犬病ワクチン接種後の狂犬病中和抗体価
 黒丸は個人の狂犬病中和抗体価，横棒は中和抗体価の幾何平均値，
 横棒を貫く縦線は±SDを示す。横破線はWHOの定める発症
 防御レベルを示す。

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

我が国における動物由来感染症の感染実態把握に資する研究

外国文献からの狂犬病症例報告の収集

主任研究者 高山 直秀（東京都立駒込病院小児科）
研究協力者 柳澤 如樹（東京都立駒込病院感染症科）

研究要旨 2006年に2例の輸入ヒト狂犬病が発生したが、臨床経験の蓄積がないため、担当医は診断・治療・院内感染予防などの面で多くの困難に直面した。我が国で再び輸入狂犬病が発生した際の診療・感染予防などに資するため、インターネットを利用して、1981年以降の27年間に英文で発表されたヒト狂犬病症例報告を検索して、78件の報告を抽出した。これらには国内では症例発生を見ない日本の臨床医にとって有益な情報が多く含まれていると思われる。次年度は収集できた症例報告を翻訳して、輸入狂犬病再発時における診療に備えとしたい。

A. 研究目的

我が国では約半世紀にわたり、ヒトの狂犬病も動物の狂犬病も、国内における発生をみていない。このため、狂犬病の臨床経験を有する現役の医師は国内に皆無に等しい状態となっている。2006年に2例の輸入ヒト狂犬病が発生したが、臨床経験の蓄積がないため、担当医は診断・治療・院内感染予防などの面で多くの困難に直面した。国内での狂犬病発生はなくとも、交通手段が発達した現在では、日本から数時間で狂犬病患者が多数発生している狂犬病常在地に行くことが可能である。したがって、今後も輸入狂犬病が発生する可能性はある。我が国で再び輸入狂犬病が発生した際の診療・感染予防などに資するため、諸外国から狂犬病症例報告を収集した。

B. 研究方法

インターネットを利用して、1981年以

降の27年間に英文で発表されたヒト狂犬病症例報告を検索して、年度別に整理し、今後の症例分析に備えた。

C. 研究結果

1981年には3件、1982年に1件、1983年に3件、1984年に2件、1985年2件、1986年は0件、1987年に3件、1988年に2件、1989年に2件、1990年に0件、1991年3件、1992年に1件、1993年1件、1994年3件、1995年に6件、1996年に2件、1997年に4件、1998年に3件、1999年に4件、2000年に5件、2001年に1件、2002年に5件、2003年に6件、2004年に4件、2005年10件、2006年に1件、2007年に1件で、合計78件、年平均2.9件であった。78件中44件はMMWR誌上に公表された症例報告であった。

D. 考察

報告された症例の中には、動物咬傷受傷後に狂犬病曝露後発病予防のため狂犬病ワクチン接種を開始したが、狂犬病を発病して救命できなかった症例、イヌ咬傷、マンガース咬傷後の発病例、コウモリからの狂犬病感染例などの報告が含まれており、さらに生前に狂犬病が疑われず、死後の病理検査で診断が確定した症例、角膜移植、腎

移植などの臓器移植によるヒトからヒトへの狂犬病感染症例の報告もあり、国内では症例発生を見ない日本の臨床医にとって有益な情報が多く含まれていると思われる。次年度は収集できた症例報告を翻訳して、輸入狂犬病再発時における診療に備えたい。

狂犬病症例報告一覧

2007年

[著者] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

[表題] Human rabies--Indiana and California, 2006.

[雑誌] MMWR 2007 ; 56 : 361-5.

2006年

[著者] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

[表題] Human rabies--Mississippi, 2005.

[雑誌] MMWR 2006 ; 55 : 207-8.

2005年

[著者] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

[表題] Human rabies--Florida, 2004.

[雑誌] MMWR 2005 ; 54 : 767-8.

[著者] Schankin CJ, Birnbaum T, Linn J, Bruning R, Kretzschmar HA, Straube A, Krebs B.

[表題] A fatal encephalitis.

[雑誌] Lancet. 2005 ; 365 : 358.

[著者] Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ, Chusid MJ, Rupprecht CE.

[表題] Survival after treatment of rabies with

induction of coma.

[雑誌] N Engl J Med. 2005 ; 352 : 2508-14.

[著者] Smith A, Petrovic M, Solomon T, Fooks A.

[表題] Death from rabies in a UK traveller returning from India.

[雑誌] Euro Surveill. 2005 ; 10 : E050728.5.

[著者] Kietdumrongwong P, Hemachudha T.

[表題] Pneumomediastinum as initial presentation of paralytic rabies : a case report.

[雑誌] BMC Infect Dis. 2005 ; 5 : 92.

[著者] Strauss R, Granz A, Wassermann-Neuhold M, Krause R, Bago Z, Revilla-Fernandez S, Simon-Soria FS, Echevarria JE, Popow-Kraupp T, Allerberger F, Schonbauer M, Hrabcik H.

[表題] A human case of travel-related rabies in Austria, September 2004.

[雑誌] Euro Surveill. 2005 ; 10 : 225-6.

[著者] Kusne S, Smilack J.

[表題] Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients.

[雑誌] Liver Transpl. 2005 ; 11 : 1295-7.

[著者] Solomon T, Marston D, Mallewa M, Felton T, Shaw S, McElhinney LM, Das K, Mansfield K, Wainwright J, Kwong GN, Fooks

AR.

[表題] Paralytic rabies after a two week holiday in India.

[雜誌] BMJ. 2005 ; 331 : 501-3.

[著者] Burton EC, Burns DK, Opatowsky MJ, El-Feky WH, Fischbach B, Melton L, Sanchez E, Randall H, Watkins DL, Chang J, Klintmalm G.

[表題] Rabies encephalomyelitis : clinical, neuroradiological, and pathological findings in 4 transplant recipients.

[雜誌] Arch Neurol. 2005 ; 62 : 873-82.

[著者] Krause R, Bago Z, Revilla-Fernandez S, Loitsch A, Allerberger F, Kaufmann P, Smolle KH, Brunner G, Krejs GJ.

[表題] Travel-associated rabies in Austrian man.

[雜誌] Emerg Infect Dis. 2005 ; 11 : 719-21.

[著者] Suja MS, Mahadevan A, Sundaram C, Mani J, Sagar BC, Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Madhusudana SN, Shankar SK.

[表題] Rabies encephalitis following fox bite--histological and immunohistochemical evaluation of lesions caused by virus.

[雜誌] Clin Neuropathol. 2004 ; 23 : 271-6.

2004 年

[著者] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

[表題] Recovery of a patient from clinical rabies--Wisconsin, 2004.

[雜誌] MMWR 2004 ; 53 : 1171-3.

[著者] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

[表題] Update : investigation of rabies

infections in organ donor and transplant recipients--Alabama, Arkansas, Oklahoma, and Texas, 2004.

[雜誌] MMWR 2004 ; 53 : 615-6.

[著者] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

[表題] Human death associated with bat rabies--California, 2003.

[雜誌] MMWR 2004 ; 53 : 33-5.

2003 年

[著者] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

[表題] First human death associated with raccoon rabies--Virginia, 2003.

[雜誌] MMWR 2003 ; 52 : 1102-3.

[著者] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

[表題] Human rabies--Iowa, 2002.

[雜誌] MMWR 2003 ; 52 : 47-8.

[著者] Parker R, McKay D, Hawes C, Daly P, Bryce E, Doyle P, Moore W, McKenzie I, Roscoe D, Weatherill S, Skowronski DM, Petric M, Pielak K, Naus M.

[表題] Human rabies, British Columbia-January 2003.

[雜誌] Can Commun Dis Rep. 2003 ; 29 : 137-8.

[著者] Sriaroon C, Daviratanasilpa S, Sansomranjai P, Khawplod P, Hemachudha T, Khamoltham T, Wilde H.

[表題] Rabies in a Thai child treated with the eight-site post-exposure regimen without rabies immune globulin.

[雜誌] Vaccine. 2003 ; 21 : 3525-6.

- [著者] Nathwani D, McIntyre PG, White K, Shearer AJ, Reynolds N, Walker D, Orange GV, Fooks AR.
 [表題] Fatal human rabies caused by European bat Lyssavirus type 2a infection in Scotland.
 [雑誌] Clin Infect Dis. 2003 ; 37 : 598-601.
- [著者] Smith J, McElhinney L, Parsons G, Brink N, Doherty T, Agranoff D, Miranda ME, Fooks AR.
 [表題] Case report : rapid ante-mortem diagnosis of a human case of rabies imported into the UK from the Philippines.
 [雑誌] J Med Virol. 2003 ; 69 : 150-5.
- 2002 年
- [著者] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
 [表題] Human rabies--Tennessee, 2002.
 [雑誌] MMWR 2002 ; 51 : 828-9.
- [著者] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
 [表題] Human rabies--California, 2002.
 [雑誌] MMWR 2002 ; 51 : 686-8.
- [著者] Johnson N, Lipscomb DW, Stott R, Gopal Rao G, Mansfield K, Smith J, McElhinney L, Fooks AR.
 [表題] Investigation of a human case of rabies in the United Kingdom.
 [雑誌] J Clin Virol. 2002 ; 25 : 351-6.
- [著者] Madhusudana SN, Nagaraj D, Uday M, Ratnavalli E, Kumar MV.
 [表題] Partial recovery from rabies in a six-year-old girl.
 [雑誌] J Clin Virol. 2002 ; 25 : 351-6.
- [著者] Favi M, de Mattos CA, Yung V, Chala E, Lopez LR, de Mattos CC.
 [表題] First case of human rabies in Chile caused by an insectivorous bat virus variant.
 [雑誌] Emerg Infect Dis. 2002 ; 8 : 79-81.
- 2001 年
- [著者] Nenova M, Gantcheva T.
 [表題] Clinical case of rabies in Bulgaria.
 [雑誌] Med Pregl. 2001 ; 54 Suppl 1 : 47-9.
- 2000 年
- [著者] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
 [表題] Human rabies--Quebec, Canada, 2000.
 [雑誌] MMWR 2000 ; 49 : 1115-6.
- [著者] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
 [表題] Human rabies--California, Georgia, Minnesota, New York, and Wisconsin, 2000.
 [雑誌] MMWR 2000 ; 49 : 1111-5.
- [著者] Turgeon N, Tucci M, Deshaies D, Pilon PA, Carsley J, Valiquette L, Teitelbaum J, Jackson AC, Wandeler A, Arruda H, Alain L.
 [表題] Human rabies in Montreal, Quebec--October, 2000.
 [雑誌] Can Commun Dis Rep. 2000 ; 26 : 209-10.
- [著者] Gdalevich M, Mimouni D, Ashkenazi I, Shemer J.
 [表題] Rabies in Israel : decades of prevention and a human case.
 [雑誌] Public Health. 2000 ; 114 : 484-7.
- [著者] Hanna JN, Carney IK, Smith GA, Tannenberg AE, Deverill JE, Botha JA, Serafin

IL, Harrower BJ, Fitzpatrick PF, Searle JW.

[表題] Australian bat lyssavirus infection : a second human case, with a long incubation period.

[雜誌] Med J Aust. 2000 ; 172 : 597-9.

1999 年

[著者] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

[表題] Human rabies--Virginia, 1998.

[雜誌] MMWR 1999 ; 48 : 95-7.

[著者] Gdalevich M, Mimouni D, Ashkenazi I, Shemer J.

[表題] Human rabies in Israel.

[雜誌] Isr Med Assoc J. 1999 ; 1 : 57-8.

[著者] Agnihotri V, Dages C, Wilfinger C.

[表題] Case report of rabies.

[雜誌] Am J Infect Control. 1999 ; 27 : 456-8.

[著者] David D, Rupprecht CE, Smith J, Samina I, Perl S, Shram Y.

[表題] Human rabies in Israel.

[雜誌] Emerg Infect Dis. 1999 Mar-Apr ; 5 (2) : 306-8.

1998 年

[著者] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

[表題] Human rabies--Texas and New Jersey, 1997.

[雜誌] MMWR 1998 ; 47 : 1-5.

[著者] [No authors listed]

[表題] A case of human rabies in Russia (Siberia).

[雜誌] Commun Dis Intell. 1998 ; 22 : 154.

[著者] Groen J, Veering MM, Leentvaar-Kuipers A, Osterhaus AD.

[表題] A case of human rabies in The Netherlands.

[雜誌] Infection. 1998 ; 26 : 196.

1997 年

[著者] No author

[表題] A case of human rabies contracted in Nigeria.

[雜誌] Can Commun Dis Rep. 1997 ; 23 : 151.

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human rabies--New Hampshire, 1996.

[雜誌] MMWR 1997 ; 46 : 267-70.

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human rabies--Kentucky and Montana 1996.

[雜誌] MMWR 1997 ; 46 : 397-400.

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human rabies--Montana and Washington, 1997.

[雜誌] MMWR 1997 ; 46 : 770-4.

1996 年

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human rabies--California, 1995.

[雜誌] MMWR 1996 ; 45 : 353-6.

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human Rabies--Florida, 1996.

[雜誌] MMWR 1996 ; 45 : 719-20, 727.

1995 年

[著者] Centers for Disease Control (CDC).

[表題] Human rabies--West Virginia, 1994.

[雜誌] MMWR 1995 ; 44 : 86-7, 93.