

## WHO 狂犬病専門家会議

2004年10月5～8日、於ジュネーブ

出席者

Dr D. Briggs, Adjunct Professor, Department of Diagnostic Medicine/Pathobiology, College of Veterinary Medicine, Kansas State University, Manhattan, KS, USA

Dr H. Bourhy, Head, Rabies Unit, Department of Eco-systems and Epidemiology of Infectious Diseases, Pasteur Institute and Director, WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Rabies, Paris, France

Dr S. Cleaveland, Senior Lecturer, Tropical Animal Health, Centre for Tropical Veterinary Medicine, University of Edinburgh, Easter Bush Veterinary Centre, Roslin, Midlothian, Scotland

Dr F. Cliquet, Director, Research Laboratory for Rabies and Pathology of Wild Animals and Director, WHO Collaborating Centre for Research and Management on Zoonoses Control, National Centre on Veterinary and Food Studies (AFSSA), Malzeville, France

Dr H. Ertl, Professor and Programme Leader, Immunology Programme, The Wistar Institute and Director, WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Rabies, Philadelphia, PA, USA

Dr A. Fayaz, Head, Virology Department, Pasteur Institute of Iran and Director, WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Rabies, Tehran, Islamic Republic of Iran

Dr A. Fooks, Head, Veterinary Laboratories Agency, Department of Virology and Director, WHO Collaborating Centre for the Characterization of Rabies and Rabies-related Viruses, Addlestone, Weybridge, England

Dr T. Hemachudha, Professor of Medicine and Neurology, Chulalongkorn University Hospital, Bangkok, Thailand

Dr R. L. Ichhpujani, Deputy Director General, Directorate General of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare, New Delhi, India

Dr W. R. Kaboyo, Assistant Commissioner for Veterinary Public Health and Zoonoses Control, Ministry of Health, Kampala, Uganda (Rapporteur)

Dr H. Koprowski, Professor, Department of Immunology and Microbiology, Thomas Jefferson University and Director, WHO Collaborating Centre for Neurovirology, Philadelphia, PA, USA

Dr S. N. Madhusudana, Additional Professor, Department of Neurovirology, National Institute of Mental Health and Neurosciences and Director, WHO Collaborating Centre for Reference and Research in Rabies, Bangalore, India

Dr T. Muller, Senior Scientist and Principal Investigator, Institute of Epidemiology, Federal Research Institute for Animal Virus Diseases and Director, WHO Collaborating Centre for Rabies Surveillance and Research, Wusterhausen, Germany

Dr L. Nel, Professor, Department of Microbiology, University of Pretoria, Faculty of Natural and Agricultural Sciences, Pretoria, South Africa

Dr B. Quiambao, Chief, Clinical Research Division, Research Institute for Tropical Medicine, Metro Manila, Philippines (Rapporteur)

Dr C. E. Rupprecht, Head, Rabies Section, Division of Viral and Rickettsial Diseases, Viral and Rickettsial Zoonoses Branch, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention and Director, WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Rabies, Atlanta, GA, USA

Dr N. Salahuddin, President, Infectious Disease Society of Pakistan, Liaquat National Hospital, Karachi, Pakistan

Professor M. K. Sudarshan, Head, Department of Community Medicine, Kempegowda Institute of Medical Sciences, Bangalore, India

Dr N. Tordo, Head, Antiviral Strategies Unit, Department of Virology, Pasteur Institute, Paris, France

Dr A. I. Wandeler, Head, Centre of Expertise for Rabies, Ottawa Laboratory Fallowfield, Canadian Food Inspection Agency and Director, WHO Collaborating Centre for Control, Pathogenesis and Epidemiology of Rabies in Carnivores, Nepean, Ontario, Canada (Chairman)

Dr H. Wilde, Professor of Medicine, Department of Medicine, Chulalongkorn University, and Senior Consult-

ant Physician, Queen Saovabha Memorial Institute, Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand

#### その他団体の代表者 1

1 招待を受けたが欠席した者は以下の2名であった。

Dr J. Domenech, Chief, Animal Health Unit, Animal Health and Production Division, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), Rome Italy, および, Dr R. Butcher, Consultant, World Society for the Protection of Animals (WSPA), London, England

World Organisation for Animal Health (OIE)

Dr F. Cliquet, Director, Research Laboratory for Rabies and Pathology of Wild Animals and Head, OIE Reference Laboratory on Rabies, National Centre on Veterinary and Food Studies (AFSSA), Malzeville, France

Marwar Animal Protection Trust

Mr F. Spinola, Chairman, Marwar Trust, Geneva, Switzerland

#### 事務局 1

1 招待を受けたが欠席した者は以下の1名であった。

Dr R. Ben-Ismaïl, Regional Adviser, Tropical Diseases and Zoonoses/Communicable Disease Control, WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, Cairo, Egypt

Dr A. Belotto, Chief, Veterinary Public Health Unit, Pan American Health Organization/WHO Regional Office for the Americas, Washington, DC, USA

Dr R. Bhatia, Focal Point for Zoonoses, Blood Safety and Clinical Technology, Communicable Diseases, WHO Regional Office for South-East Asia, New Delhi, India

Dr H. Endo, Director, Control, Prevention and Eradication, Communicable Diseases, WHO, Geneva, Switzerland

Dr B. Ganter, Regional Adviser, Communicable Disease Surveillance and Response, Communicable Diseases, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

Dr R. Gibert, Scientist, Viral Vaccine Control and Viral Safety Unit, French Agency for Health Product Safety (AFSSAPS), Lyon, France (Temporary Adviser)

Dr V. Grachev, Deputy Director, Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides, Academy of Medical Sciences of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation (Temporary Adviser)

Dr I. Knezevic, Scientist, Quality Assurance and Safety: Biologicals, Immunization, Vaccines and Biologicals, Family and Community Health, WHO, Geneva, Switzerland

Dr D. Mc Adams, Grand Saconnex, Geneva, Switzerland (Consultant)

Dr F.-X. Meslin, Coordinator, Strategy Development and Monitoring of Zoonoses, Foodborne Diseases and Kinetoplastidae, Control, Prevention and Eradication, Communicable Diseases, WHO, Geneva, Switzerland (Secretary)

Dr E. Miranda, Focal Point for Rabies, Communicable Disease Surveillance and Response, Combating Communicable Diseases, WHO Regional Office for the Western Pacific, Manila, Philippines

Dr Sylvie Morgeaux, Head, Viral Vaccine Control and Viral Safety Unit, French Agency for Health Product Safety (AFSSAPS), Lyon, France (Temporary Adviser)

Dr J.-B. Rounou, Regional Adviser on Tropical Diseases, Other Tropical Diseases, Prevention and Control of Communicable Diseases, WHO Regional Office for Africa, Harare, Zimbabwe

# 1 序

2004年10月5日から8日まで「WHO 狂犬病専門家会議」がジュネーブで開催された。冒頭、事務局を代表して Hiroyoshi Endo 博士 (Director, Control, Prevention and Eradication, Communicable Diseases) が挨拶に立ち、ヒト狂犬病による死者の99%以上は発展途上国で発生していること、狂犬病発生国の大半において狂犬病の流行阻止がなされていない点を指摘した。効果的かつ経済的な流行阻止対策が確立されているものの、現状では、さまざまな経済的・社会的・政治的要因によって発展途上国では対策が実施できない状況にある。

狂犬病流行阻止に対する政治的関心が低い原因のひとつとして、狂犬病が公衆衛生にもたらす真の影響についての正確なデータが不足している点が挙げられる。多くの発展途上国で報告されている公式の狂犬病死亡者数が、実際の発生数を大きく下回っていることは周知の通りである。これほど広く過少報告がなされている原因としては、いくつかのものが考えられる。一方、こうした過少報告は、多くのアフリカ・アジア諸国の当局、さらには関連国際機関が狂犬病問題を看過することにつながっている。狂犬病曝露後の発病予防を経済的にも物理的にも行いうるか否かに関わる格差、利用可能度の格差、狂犬病に対する意識レベルの差、および狂犬病犬に曝露される危険度の差により、狂犬病の負荷は社会的に偏在しており、貧しい農村部の住民、とりわけ小児が大きな影響を受けている。

François-Xavier Meslin 博士 (Coordinator, Strat-

egy Development and Monitoring of Zoonoses, Foodborne Diseases and Kinetoplastidae) は、1991年に開かれた前回の専門家会議以降 WHO が行ってきた狂犬病関連の取り組みの数々についての検証を行った。WHO は協力機関、狂犬病専門家、およびその他の官民の協力者と共同で、狂犬病の負荷の新たな評価を世界中から選んだ一部の国々で進めているほか、現行の技術に替わるものの開発を推進している。例えば、皮内接種法による狂犬病曝露後発病予防、ヒトまたはウマ由来の抗狂犬病免疫グロブリンに代わる単クローン抗体混合製剤、経ロウクチン入り餌を散布することによるイヌの経口免疫などがそれにあたる。2001年にジュネーブで開催された「狂犬病の発生予防と撲滅に関する WHO 国際会議」において、アジアにおける狂犬病発生予防の新たな取り組みが決定された。その一環として WHO はアジアにおいて調整会議を数回開催し、狂犬病対策の国家的能力の強化、狂犬病に対する意識の向上、および、狂犬病の予防と流行阻止の第一線で働くことができるようなオピニオンリーダーによる地域を超えたネットワーク作りなどを目指している。

議長に Alexander Wandeler 博士が選出されたほか、Betty Quiambao 博士および Winyi Kaboyo 博士が広報担当者にも選出された。

本報告書に記された情報は、狂犬病の予防と流行阻止に関する最新情報と見なすべきものであり、

『WHO 狂犬病専門家会議報告書第 8 版』<sup>(1)</sup>に記載された情報に替わるものである。

### 1.1 狂犬病の推定負荷：その算出方法

発展途上国では狂犬病に関する報告が正確に行われていないことは一般に知られている。このため、狂犬病による死亡者の分布に関する調査が近年いくつか実施された。ある調査では、タンザニアにおける狂犬病死亡者数を推定するために、他の伝染性疾患用に開発された手法を参考にした予測的アプローチが採用された<sup>(2)</sup>。この調査では、狂犬病が疑われるイヌに咬まれた後に、咬傷被害者が狂犬病を発症する可能性を、確率決定樹(decision-tree)を用いて決定するという手法が用いられた。さらに、2003年に、全世界における狂犬病の負荷を概算するための作業部会がWHO内に設けられた<sup>(3)</sup>。この作業部会では、アジア・アフリカ諸国における狂犬病の公衆衛生的および経済的負荷を再評価すべく、調査方法の見直しを行った。具体的には、アジア・アフリカ諸国からのデータを上記の確率決定樹に適用することにより、データに基づいた評価を実施し、発展途上国における狂犬病の人的および財政的経費を求めて評価した。WHOではさらに、狂犬病の障害調整生存年数(disability-adjusted life year; DALY)を算出し、他の感染症患者のDALYとの比較を行ったほか、インド狂犬病予防協会(Association for the Prevention and Control of Rabies)に対し、インド国内における現在の狂犬病負荷を評価するために複数の研究機関で共同研究するよう要請した<sup>(4)</sup>。WHOヨーロッパ地域およびに南北アメリカ地域については、文献に基づいて狂犬病の経済的負荷に関するデータを収集した。

### 1.2 世界における狂犬病の推定負荷

すべての国において、財政的に最も負荷が重いのは、狂犬病曝露後発病予防に関する費用である。ワクチンの種類、接種スケジュール、接種経路、さらには免疫グロブリンの種類、これらすべてが、治療に要する費用を大きく左右する。こうした狂犬病生物製剤の代金に加えて、医師や病院への支払いといった直接費用、通院に伴う収入減(患者本人およ

び付添人)、狂犬病曝露後発病予防による感情的・心理的影響なども間接費用として加算される。

製造費用が安価であるため、神経組織由来の狂犬病ワクチンがまだまだ広く使用されている。しかし、神経組織由来ワクチン接種により1000例中0.3～0.8例に長期的かつ重篤な副作用が発現すると推定されている。この種のワクチンがいまだに使用されている国々においては狂犬病の報告率も低いいため、ワクチンの副作用に伴う費用の総計は未だに評価できていない。ただし副作用による障害の持続期間は、4.9ヵ月(サンプル型ワクチンの平均)から6.6ヵ月(乳飲みマウスワクチンの平均)とされており、大幅な収入減につながる。これらに加えて、狂犬病の予防と流行阻止、および狂犬病ウイルス保有宿主の排除に係わる費用、また畜産業等の損失なども考慮に入れる必要がある。

#### アフリカおよびアジア

アフリカおよびアジアで流行しているイヌの狂犬病に起因する推定狂犬病死亡者数は年間55,000人(90%信頼区間:24,500～90,800)であり、うち56%がアジアで、44%がアフリカでの発生と推定されている。狂犬病死亡者の大半(84%)は農村部で発生している。狂犬病による死亡のため、年間174万DALY(90%信頼区間:25～457)が失われている。これに加え、神経組織由来ワクチンの副作用に伴う罹病および死亡、また狂犬病が疑われるイヌに咬まれたことによる恐怖や衝撃などの心理的影響により、年間4万DALYが失われている。心的要素は金額への換算が最も困難なものであるが、前述のすべての要素を換算して「間接的DALY」に算入できるように推定額を含んだモデルが作成されている。これによると、狂犬病による心理的負荷はアフリカで32,385DALY、アジアで139,893DALYとなる。アフリカおよびアジアにおける、狂犬病に係わる費用は年間58,350万米ドル(90%信頼区間:54,000～62,600)と推定される。費用の大半は、曝露後発病予防が行われているアジアで支出されている(アジア:56,300万米ドル(90%信頼区間:52,000～60,580)、アフリカ:2,050万米ドル(90%信頼区間:1,930～2,180))。曝露後発病予防費用の大半は患者の負担となるが、こうした患者にはほとんど支払

能力がない。例えばインドでは、狂犬病に帰せられる金銭的負担の5割近くは患者が支払っている(インド狂犬病予防協会が行った調査の結果による)<sup>(4)</sup>。アフリカ・アジア地域では、狂犬病による家畜の損失が年間1,230万米ドルにのぼると推定される。

## 米 国

米国における狂犬病予防費は総計で年間3億ドルにのぼると推定される(出典:米国疾病予防管理センター(CDC))。いくつかの州ではアライグマ狂犬病の撲滅に乗り出しているが、それは拡大を続けるアライグマ狂犬病の流行に伴う狂犬病曝露後発病予防への需要増大を抑制できることを期待してのことである。米国が狂犬病清浄国となり、その状態を維持するための狂犬病流行阻止活動には、継続的な発生動向調査と多額の費用を要する流行発生阻止の壁が必要となる。

## 欧 州

欧州では、アカキツネが主な狂犬病ウイルス保有宿主である。フランスでは、1986年から1995年にかけて、キツネの狂犬病流行阻止に要した費用が、経口ワクチン投与費を含めて、累計2億6100万米ドルになると推定された<sup>(5)</sup>。

## ラテンアメリカ

中南米では、狂犬病の流行阻止を目的とした国家計画に割り当てられた予算の合計金額は、ブラジルを除いて、2000年には10,980,892米ドル、2001年には22,215,289米ドルであった<sup>(6)</sup>。ブラジルは狂犬病予防のために、2004年には2,800万米ドルの独自の予算を計上した(S. Garay, 私信, 2004)。支出には、人体用およびイヌ用狂犬病ワクチンと免疫グロブリンの代金、実験室内診断費用、医療および獣医療職員の人件費、職員の教育費、イヌへのワクチン接種のためのキャンペーン費用などが含まれる。

この予算額には、治療を受ける人々が負担する間接費用(時間の損失, 収入の減少, 副作用)は含まれておらず、またコウモリに起因するヒトおよびウシの狂犬病に関連した費用も含まれていない。なお、吸血コウモリが伝播する狂犬病に関連する損失は大幅に過少報告されている。1985年には、年間10万頭のウシが吸血コウモリに咬まれて狂犬病で死亡しており、その損失額は年間3000万米ドルと推定されている。

一人当たりの年間国民総所得を基準とすると、狂犬病曝露後発病予防を完全に行った場合、アジアでは一人当たりの年間国民総所得の3.87%に、アフリカでは5.80%にも相当する。より安全だが高価な組織培養ワクチンを使用した場合、この数字はさらに上昇する可能性もある。例を挙げると、組織培養ワクチンを使用した場合の曝露後発病予防の費用は、アフリカの平均的な市民にとって51日分、アジアの平均的な市民の31日分の収入に相当する。全世界で狂犬病予防に関する費用を合計すると、年間10億米ドルを大幅に超えている。しかし、多くの開発途上国では発生動向調査や発生報告が正確に行われていないこと、さらに狂犬病発生予防に関わる各当事者間の連携がなされていないことを考慮すると、上記の総額は本来必要な金額に比べて大幅に少ないものと理解すべきである。今後、組織培養ワクチンや発育卵由来精製ワクチンといった近代的なワクチンを使用する国が増加し、また安全で効果的な治療法への人々の要求が高まり、その結果、曝露後発病予防を求める人数が増えれば、狂犬病関連の費用は大幅に増加し続けるであろう。世界中の狂犬病による死亡者のほとんどはアジアおよびアフリカで発生している。予防的介入、すなわち曝露後発病予防を行わなかった場合、アジア・アフリカ地域における狂犬病死亡者数は330,304人と推定されている(90%信頼区間: 141,844 ~ 563,515)。

## 2 リッサウイルスの分類

### 2.1 リッサウイルスの特徴

狂犬病脳炎の病原体はモノネガウイルス目、ラブドウイルス科、リッサウイルス属に分類される。リッサウイルスのゲノムは全長 12k 塩基のマイナス極性をもった非分節型一本鎖 RNA であり、5 種類のウイルス構成蛋白質、すなわち核蛋白(N 蛋白)、リン酸化蛋白(P 蛋白)、マトリクス蛋白(M 蛋白)、糖蛋白(G 蛋白)、ポリメラーゼ(L 蛋白)をコードする遺伝子が並んでいる(3' ~ 5')。リッサウイルス粒子は、長さが 100 ~ 300nm、直径が 75nm で、弾丸状をしており<sup>(7)</sup>、下記の 2 種類の構造上・機能上の単位からなる。

- (i) 外側のエンベロープ。スパイク状の突起部(長さ 10nm)に覆われている。突起部は G 蛋白の 3 量体に相当するものであり、感受性細胞の膜にあるウイルス受容体を認識する。
- (ii) エンベロープ内部にあるらせん状のリボヌクレオカプシド。これは遺伝子である RNA が N 蛋白、L 蛋白およびその補因子となる P 蛋白(旧称 M1)と密接に結合関連して形成されている。リボヌクレオカプシド複合体は細胞質内におけるゲノムの転写・複製を行うことができる。

また M 蛋白(旧称 M2)が、リボヌクレオカプシドとエンベロープの中間の位置を占めており、ウイルスの出芽と弾丸状の形態は M 蛋白の働きによっている。

### 2.2 リッサウイルス属の分類基準

1956 年にアフリカで狂犬病関連ウイルスが初め

て分離されるまで、狂犬病ウイルスは単一であり、ラブドウイルス科の他のウイルスとは抗原的に異なっていると考えられていた<sup>(8)</sup>。このため、狂犬病に類似した脳炎の原因となるウイルスを対象に「リッサウイルス属」(ギリシャ語で「狂犬病」を意味する *lyssa* から)が設けられた。当初、リッサウイルス属は、抗血清や単クローン抗体との抗原交差反応によって、4 つの血清型 [血清型 1、狂犬病ウイルス(RABV)、血清型 2、ラゴスコウモリウイルス(LBV)、血清型 3、モコラウイルス(MOKV)、血清型 4、ドゥベンヘイグウイルス(DUVV)]に分類されていた。その後、欧州さらにはオーストラリアでコウモリから新たにリッサウイルスが分離され、またいくつかの遺伝子(N, P, G)の遺伝子解析が進んだ結果、抗原分析データが確認され、拡張されて 1-7 型の遺伝子型の特徴が記述された(表 1)。すなわち、遺伝子型 1 は RABV、遺伝子型 2 は LBV、遺伝子型 3 は MOKV、遺伝子型 4 は DUVV、遺伝子型 5 はヨーロッパコウモリリッサウイルス 1(EBLV-1)、遺伝子型 6 はヨーロッパコウモリリッサウイルス 2(EBLV-2)、遺伝子型 7 はオーストラリアコウモリリッサウイルス(ABLV)である。各遺伝子型にはそれぞれ亜分類があり、特定の地域や動物宿主において伝播されている変種に対応している。また 7 つの遺伝子型は 2 種類の系統群(phylogroup)に分類される。すなわち、遺伝子型 1, 4, 5, 6, 7 は系統群 I に、遺伝子型 2, 3 は系統群 II に含まれる。2 つの系統群は、ウイルスの生物学的特性(病原性、アポトーシスの誘導、細胞受容体の認識など)の点で異なる<sup>(9, 10)</sup>。

現時点で特性が解析されている 7 種類の遺伝子型

のうち、6種類ではコウモリがその宿主および媒介動物である点は注目に値する（遺伝子型3[MOKV]の正確な宿主ないし媒介動物は未確定）。7遺伝子型のうち5型ではコウモリが唯一の宿主であり、宿主に陸生動物（主に肉食動物）が含まれるものは遺伝子型1のみである。遺伝子型1は古典的な狂犬病ウイルスに相当し、世界中の家畜および野生動物の間に広がっている。遺伝子型2～7は地理的分布も宿主域もより限定的である（現時点では、そのほとんどが旧世界とオーストラリアに限られている）。

上記リッサウイルスの分類は、特にコウモリリッサウイルスの発生動向調査が強化されるに従い、さらに進化するものとみられる<sup>(11)</sup>。近年、中央アジア、シベリア東部、コーカサス地域で新たに4種のコウモリリッサウイルスが分離された。すなわち、アラバンウイルス(ARAV)、クージャンウイルス(KHUV)、イルクーツウイルス(IRKV)、西コーカサスコウモリウイルス(WCBV)であるが、これらは

新たな遺伝子型に分類する必要がある（表1）。

リッサウイルスはヌクレオカプシドのレベルで幅広い抗原交差性を示す。それは主に、N蛋白のアミノ酸配列が保存されているためであり、アミノ酸の同一性は78%(MOKVとEBLV-2)から93%(DUVVとEBLV-1)に及ぶ。このため、蛍光抗体法による診断において類似した試薬を使用することが可能である。これに対し、主要な抗原部位が存在するG蛋白の突起部分(ectodomain)にはより多くの変化が見られる。すなわち、同一の系統群に属するリッサウイルスの間（突起部分におけるアミノ酸の同一性が74%以上）では交差中和反応がみられるが、異なる系統群の間（突起部分におけるアミノ酸の同一性が62%未満）では交差中和反応は見られない。現在まで得られた実験結果からは、ワクチン株（すべて系統群Iの中の遺伝子型1に属している）は系統群IIに属するリッサウイルスの感染予防には効果がないことが示されている。

表1

リッサウイルスの分類

系統群	遺伝子型	ウイルス種	略称 (ICTV) <sup>a</sup>	分布	媒介動物
I	1	狂犬病ウイルス	RABV	全世界（いくつかの島を除く）	肉食動物（世界全体）、コウモリ（アメリカ大陸）
I	4	ドゥベンハーグウイルス	DUVV	アフリカ南部	食虫コウモリ
I	5	ヨーロッパコウモリリッサウイルス1	EBLV-1	ヨーロッパ	食虫コウモリ ( <i>Eptesicus serotinus</i> )
I	6	ヨーロッパコウモリリッサウイルス2	EBLV-2	ヨーロッパ	食虫コウモリ ( <i>Myotis sp.</i> )
I	7	オーストラリアコウモリリッサウイルス	ABLV	オーストラリア	食虫コウモリ
		モリリッサウイルス			食果コウモリ ( <i>Megachiroptera/Microchiroptera</i> )
II	2	ラゴスコウモリウイルス	LBV	アフリカ・サハラ以南	食果コウモリ ( <i>Megachiroptera</i> )
II	3	モコラウイルス	MOKV	アフリカ・サハラ以南	不明

遺伝子型未確定の分離ウイルス

—	—	アラバンウイルス	ARAV	中央アジア	食虫コウモリ ( <i>Myotis blythi</i> から分離)
—	—	クージャンウイルス	KHUV	中央アジア	食虫コウモリ ( <i>Myotis mystacinus</i> から分離)
—	—	イルクーツウイルス	RKV	シベリア東部	食虫コウモリ ( <i>Murina leucogaster</i> から分離)
—	—	西コーカサスコウモリウイルス	WCBV	コーカサス地方	食虫コウモリ ( <i>Miniopterus schreibersi</i> から分離)

## 3 発病機序および診断

### 3.1 発病機序

狂犬病ウイルスは傷を介して、または粘膜表面との直接接触により体内に侵入する。無傷の皮膚から侵入することはできない。体内に侵入した狂犬病ウイルスは非神経細胞で増殖したのち、あるいは直接末梢神経に入り、軸索細胞質の逆行性の流れに乗って中枢神経系に到達する。動物の種によっては運動神経線維と知覚神経線維のいずれもが関与することがある。潜伏期間は2週間から6年間(平均2~3ヵ月)であり、侵入したウイルス量および侵入部位によって左右される。侵入部位が中枢神経系に近いほど潜伏期間が短くなりやすい。ウイルスの移動速度は1日15~100mmと推定される。中枢神経系からウイルスは軸索細胞質の順行性の流れにより末梢神経中を移動し、たとえば唾液腺の分泌組織など近隣の非神経組織にも感染する。狂犬病が発症した時には、ウイルスはすでに体内全体に広がっている。通常、最初に現れる臨床症状は咬傷部位の神経痛である。これは脊髄後根神経節におけるウイルスの増殖および神経節炎に起因する。主要な臨床症状はウイルスによる脳脊髄神経根炎に起因している。臨床像として主要な2型がみられる。狂躁型と麻痺型であるが、これらは狂犬病ウイルスの中枢神経系における解剖学的局在と関連付けることができない<sup>(12)</sup>。しかしながら、麻痺型狂犬病における脱力の原因は末梢神経障害である。一方、狂躁型狂犬病では、臨床的には筋力低下がない場合でも、脊髄前角細胞の機能障害が電気生理学的研究によって示されている。

集中治療を行わない場合、神経症状が現れてから数日(1~5日)以内に死亡する。狂犬病は死を避けられない病である。

### 3.2 診 断

#### 3.2.1 ヒトの臨床診断

臨床症状のみから狂犬病との診断を下すことは、恐水症または恐風症の特異的な臨床症状が見られる場合を除いて、困難であり、また信頼性に欠ける。患者の中には麻痺やギラン=バレー症候群に似た症状、またはその他の非定型的臨床症状を示す者もある<sup>(13)</sup>。非定型的狂犬病患者、特にコウモリや他の野生動物から感染した患者の詳細な臨床的情報が米国疾病管理予防センター(CDC)の米国国立感染症センター(NCID)のウェブサイトで見ることができる(<http://www.cdc.gov/ncidod>)。狂犬病による脳障害の古典的徴候として、触覚・聴覚・視覚・嗅覚刺激に誘発される痙攣(例、恐風症、恐水症)、意識清明期、興奮期、錯乱期の交互出現、自律神経障害があげられる。誘発性の痙攣は、時期に差はあれ、興奮状態にある狂犬病患者のほぼ全員において見られる。しかし、自発性の吸気性痙攣は、死亡するまでの間に継続的に生じることが一般的であり、臨床診断の決め手となることが少なくない。麻痺型狂犬病では狂躁型ほど興奮は見られず、恐水症や恐風症は麻痺型狂犬病患者の50%にしか発現しない。麻痺型狂犬病の初期において、特徴的な症状として打診部位



(通常は胸部, 三角筋部, 大腿部) の筋水腫および立毛が現れる。非定型的あるいは非古典的狂犬病の存在が次第に知られてきており, 非典型的狂犬病が過少報告の原因となっている可能性もある。

狂犬病が疑われる患者に対して, 適切な注意を十分に払った上での核磁気共鳴画像 (MRI) 検査は, 診断に役立つ可能性がある<sup>(14)</sup>。T2 強調像で, 脳幹, 海馬, 視床下部, 深部および皮質下白質, 基底核や灰白質に境界不明瞭でやや高信号を示す領域が認められれば, 臨床型に関わらず, 狂犬病が考えられる。ガドリニウム造影剤による増強が明確に現れるのは, 症状が進み, 患者が昏睡に陥った後である。画像上の病変部位ではなく, T2 強調像の所見, および患者の状態の変化につれてみられる造影効果の変化が, 狂犬病を他のウイルス性脳炎から鑑別することに役立つ。なお, 脳のコンピューター断層 (CT) 検査に診断的価値はない。

ヒトや動物の輸入狂犬病が狂犬病清浄国 (または狂犬病発生国内の清浄地域) において発生していることから, 専門家会議では, 脳炎の徴候を示すすべての患者においてに狂犬病を識別診断に含める必要性が強調された。

### 3.2.2 実験室内診断

狂犬病の確定診断は, 実験室内の諸検査によってのみ確定することができる。

#### バイオセーフティに関する検討

狂犬病は, 現在知られている感染症のなかで最も致死率が高い。このため, リッサウイルスを取り扱う際には, 安全が最重要となる。

一般に, 診断的検査や動物の取り扱いなどの実験室内の日常活動には, バイオセーフティレベル「2」の安全対策で十分である。感染予防策には施設の基本設計のほか, 個人用保護具 (衣服など) や曝露前免疫なども含める必要がある。また状況によっては, バイオセーフティレベル「3」にする検討も必要になってくる。高濃度ウイルス液を大量に製造したり, エアロゾル発生の可能性がある作業を行ったり, さらにリッサウイルスのうち現行の曝露後発病予防

による効果が明らかでないウイルスを取り扱う場合が含まれる。感染性因子の取り扱いに関して国が定めた安全指針はすべて守らなければならない。

#### 検体の移送

狂犬病の診断用検体は, 曝露被害を防ぐよう, 国および国際的な規約に従って移送することが求められる。『感染性物質の輸送規約』<sup>(15)</sup> 中に, 分類に関する情報 (UN 2814) および梱包に関する指示 (P620 「梱包」) が記載されている。診断用検体は, 冷蔵するか, 50% グリセリン加生理食塩液に入れて室温で移送する。

#### 診断用検体の採取, および保存条件

狂犬病の診断は, 複数の異なる組織から採取した新鮮な検体, または適正な温度 (できれば冷蔵) で保存された適切な検体を用いて行うことができる。検体の選択は, 実施する検査の種類, また狂犬病患者の病期によって左右される。

脳組織のホルマリン固定は推奨されない。にもかかわらず, ホルマリン中に保存された検体を受理した場合, 固定期間は7日未満とする。検体は直ちに100% エタノールに移し替えた後, 分子診断を行う。

#### 生前診断用の検体採取

分泌物, 体液 (唾液, 髄液, 涙など), 組織が狂犬病の生前診断のために利用できる。いずれも $-20^{\circ}\text{C}$ 以下で保存する。血清は, 血液検体から分離した後に冷凍し,  $-20^{\circ}\text{C}$ 以下で保存する。

#### 死後診断用の検体採取

死後診断の場合, ヒト狂犬病と動物狂犬病のいずれでも, 脳組織が検体として望ましい。脳組織が利用できない場合は, 他の組織でも診断上の価値はある。野外調査中, または剖検が行えない場合は, 眼窩または大孔を介して脳組織を採取する手技を採用することができる<sup>(16, 17)</sup>。グリセリン保存液 (保存温度は $+4^{\circ}\text{C}$ または $-20^{\circ}\text{C}$ ) を用いたり, 脳組織を濾紙上に塗抹して乾燥させることによって (保存温度は $30^{\circ}\text{C}$ ) 感染性検体を安全に移送することができる。

### 3.2.3 動物およびヒト狂犬病の死後診断法

動物およびヒト狂犬病の死後診断法は, WHO 発

行の“Laboratory techniques in rabies”<sup>(7)</sup>および国際獣疫事務局(OIE)の“Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals”<sup>(18)</sup>に記載されている。

#### 抗原の検出

蛍光抗体法は、動物およびヒトでの狂犬病感染の有無を迅速かつ高感度で診断できる方法である<sup>(19)</sup>、蛍光抗体法は、狂犬病診断の最も確実な方法であるが、蛍光抗体法の精度は検査実施者の技能、蛍光抗体の品質、および蛍光顕微鏡の性能に依存する。蛍光抗体法による検査の基本は、組織の印圧標本または塗抹標本あるいは凍結組織切片を、蛍光色素と結合した抗狂犬病血清ないしグロブリンで処理した後、紫外線下で行う顕微鏡検査である。診断用の蛍光抗体は高品質である必要があり、また異なる遺伝子型のリッサウイルスを検出するためには、使用時の適切な血清希釈倍数を決定する必要がある。

検査の感度を上げるために、脳幹、視床、小脳、海馬(アンモン角)から採取した組織の印圧または塗抹標本を用いることが推奨される。

一部の研究機関では、リッサウイルスのヌクレオカプシド抗原を酵素抗体法(ELISA)によって検出する方法が記述され、すでに何年も使用されている<sup>(19)</sup>。酵素抗体法は迅速に結果が得られ、疫学調査には有用である。しかし、本検査用試薬は現在市販されていない。

#### ウイルス分離

抗体検出試験の結果を確認するためにウイルス分離が必要となる場合があり、またウイルスをさらに解析するためには分離株が必要になる。ウイルスは神経芽腫細胞を用いても、マウス頭蓋内接種によっても分離できる。

狂犬病ウイルス野外分離株への感受性は、マウス神経芽腫細胞(NAC1300)が、試用した種々の細胞株の中で最も高かった。少量の狂犬病ウイルスを証明する上で、培養細胞(神経芽腫細胞)でのウイルス分離はマウス接種法と少なくとも同程度に効率的である。さらに、診断に要する日数もマウス接種の10～15日から、神経芽腫細胞では1～2日に短縮できる。きわめて信頼性が高い蛍光抗体法と比較した場合、神経芽腫細胞によるウイルス分離の感受性

は98%以上である。しかし、融解した脳を分離材料とした場合、結果が偽陰性になる可能性がある。組織培養を行う設備がない場合は、マウス接種法を利用すべきである。マウス接種法は感受性も確実性も高い。結果を急ぐ場合は、乳飲みマウス(生後3日未満)の方が、狂犬病ウイルスへの感受性が高いため、離乳期マウスや成熟マウスよりも望ましい。接種3～4日後またはそれ以降にマウスを安楽死させ、脳組織の蛍光抗体検査を行うことによって観察期間を短縮することができる。

#### 分子診断的手法による検出

ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)をはじめとする増幅法を、狂犬病の死後診断を行うための日常的検査法として利用することは、現在推奨されていない。しかし、厳格な品質管理が行われ、かつこの種の技術に十分な経験を有する研究室においては、分子科学的手法を疫学調査の目的で利用することは可能である。

#### 3.2.4 ヒト狂犬病の生前診断法

狂犬病の診断的検査法の感受性は、狂犬病の病期、抗体の状態、狂犬病ウイルスが間欠的に排出される性質、技術員の熟練度によって大きく異なる。検査結果が陽性であれば、狂犬病であることが示されるが、陰性であっても必ずしも感染を否定できない。狂犬病の診断のみを目的とした脳生検は推奨されない<sup>(20)</sup>。

#### 抗原の検出

ウイルス抗原は、狂犬病を発病した患者から採取した皮膚生検標本を蛍光抗体法によって検査すれば検出可能であろう。蛍光抗体法の結果は、患者の抗体の状態には影響されない。狂犬病の早期においても、皮膚生検標本の蛍光抗体検査で陽性となる例が少なくない。皮膚生検は通常、患者の項部から、末梢神経がある毛嚢を含むように採取する。毛根部周囲にある狂犬病ウイルスのヌクレオカプシドの封入体を検出するためには、少なくとも20枚以上の組織切片を検査する必要がある。また、皮膚生検標本の質がきわめて重要である。本法は感受性が高いものの、凍結組織切片を作成するためにクリオスタット

が必要であるため、どこでも実施できるものではない。

角膜印圧標本の蛍光抗体検査は、大半の臨床現場において信頼性が低いため、推奨されない。

#### ウイルス分離

狂犬病ウイルス分離は、神経芽腫細胞、またはマウスの脳内接種によって行うことができる。ウイルス分離は、唾液や涙、髄液などその他の体液が検体として好んで用いられる。成功率は、抗体の状態（抗体陰性の患者のほうが分離陽性率が高い）および間欠的なウイルス排出時期に依存する。

液体の検体は、液状であれスワブであれ、採取後は凍結保存しなければならない。スワブの内容物は採取用メディウムに溶出させる。いかなる場合でも、採取用メディウムに保存料を加えてはならない。

狂犬病が進行した時期であっても、上記検体から感染性ウイルスが検出されない場合があることに注意すべきである。

#### 抗体価の測定

狂犬病ワクチンを接種していない患者の血清または髄液中の中和抗体は、迅速蛍光フォーカス抑制試験（RFFIT）または蛍光抗体ウイルス中和試験（FAVN）などのウイルス中和試験によって測定ができる。血中ウイルス中和抗体は、臨床症状の発現後平均8日で現れることが多い。髄液中に狂犬病抗体が検出されることは少ない。

精製した狂犬病糖蛋白を使った ELISA 法が、ヒ

トおよび一部の動物において血清中の抗糖蛋白抗体のレベルを測定するために用いられている。本法は RFFIT が利用できない場合には有用な方法となりうる。

#### 分子診断的手法

ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法および NASBA（nucleic acid sequence-based amplification）遺伝子増幅法による分子の検出法は感受性の点では最高であるが、標準化が必要であるほか、きわめて厳格に品質管理をしなければならない<sup>(21)</sup>。狂犬病ウイルスの RNA は、数種の体液または検体（唾液、髄液、涙、皮膚生検標本、尿など）から検出できる。ウイルスが間欠的に排出されるため、体液（唾液や尿など）は経時的に採取して検査する必要がある。これらの検査法では、偽陽性または偽陰性の結果が出る可能性があるため、従来から用いられている他の検査法と組み合わせない限り利用すべきではない。

#### 3.2.5 分子診断的手法を用いたウイルスの同定：疫学的検討

現在までに、ヒトおよび野生動物から分離された数千株のリッサウイルスが、分子科学的手法を用いて、相互に比較検討されてきた。こうした研究によってリッサウイルスを遺伝子型に分類することが可能になり、また特定の地域から分離されたウイルス株は、ヌクレオカプシドと糖蛋白質において、独特の遺伝子配列を有することが明らかにされた。多くの場合、遺伝子配列の相違は主要な宿主（コウモリ、イヌ、キツネ等）の特定にも利用できる。

## 4 狂犬病患者の生前および死後における対処

### 4.1 狂犬病患者の治療

狂犬病は致死的な疾患である。狂犬病患者において、すでに試行されたが有効性の実証が得られていない治療法として、ビダラビンの投与、組織培養ワクチンの複数部位への皮内接種、 $\alpha$ -インターフェロンおよび狂犬病免疫グロブリンの静脈内または髄腔内投与、抗胸腺細胞グロブリンの投与、ステロイドの大量投与、イノシンプラノベクス (inosine pranobex)、リバビリンの投与、狂犬病免疫グロブリン G の抗原結合フラグメントの大量投与などがある。

主な症状が狂騒であれ、麻痺であれ、狂犬病の臨床的経過は短く、多くの苦痛を伴う。患者は意識があり、自分の病気の性質を認識していることも多く、特に興奮が顕著な時期には動揺が激しい。また、他人に接触するとウイルスを伝播する危険性があるため患者は隔離されるが、そのことが精神症状をさらに悪化させる。狂犬病が確定した患者は、適切な医療機関において十分な鎮静・鎮痛ケアを受けるべきであり、できれば個室で、適切な精神的・肉体的支援を受けることが望ましい。モルヒネを繰り返し静脈内投与することが、狂騒型狂犬病患者にみられる、激しい精神的動揺、不安、恐水症、恐風症といった症状の緩和に有効であることが明らかにされている。狂犬病の確定診断が下された後は、侵襲的な処置は避けるべきである。患者は、プライバシーが守れる静かで風の通らない区域で、治療・看護を受けるよ

うにする。狂犬病患者は回復の見込みがないことを考慮し、治療は鎮静・鎮痛ケアを中心に行うべきであり、診断確定後は鎮静剤 (バルビツール酸塩やモルヒネ) の大量投与を行い、挿管や延命処置は行わない。また、新しい治療法が公表されたため、専門の医療機関では、患者と家族のインフォームド・コンセントを得たうえで、実験的治療法の実施を希望することもある。その場合、患者に費用の負担を負わせるべきではない。新しい治療法実施の許可権限を持つ当事者は、患者が生存した場合でも重度の神経障害が残る可能性があることを、あらかじめ知っておく必要がある。

### 4.2 臓器移植による感染

最近 (2004年5月)、誤診された狂犬病患者から実質臓器の移植を受けた患者が、移植後狂犬病を発病した事例が数例米国から報告された。これを受け、専門家会議では臓器移植による狂犬病感染の危険性に関する懸念が表明された (12.1.6 項参照)。

### 4.3 狂犬病患者への安全な臨床的対処のための推奨事項

狂犬病と診断された患者の治療・看護は病院において大きな不安を引き起こすことが多い。その不安は医師や看護職員だけでなく、報道関係者や一般大衆にまで及ぶ。実際に、ヒトの狂犬病は、多くの細菌感染症やウイルス感染症と比較しても、医療関係

者に与える危険性は高くないと思われる。とは言え、医療従事者はガウン、ゴーグル、マスク、手袋を着用する必要がある。このことは挿管・吸引を行う場合には特に重要である。狂犬病ウイルスは血中に出ることはなく、唾液、脳脊髄液、尿、一部の組織に間欠的に排出されるだけである。院内の医療従事者に対する狂犬病の曝露前免疫については、慎重に調査した後、危険性が高いと考えられる者に対して考慮してもよい。ただし、患者の治療・看護にあたり、すべての感染症に推奨されているような隔離看護の正しい方法を遵守することが、曝露前免疫と同程度、もしくはそれ以上に重要であることを強調すべきである。

狂犬病患者の治療・看護を行う専門医療機関では、狂犬病患者に関わる医療従事者に曝露前免疫を実施する必要がある。一部の医療機関では狂犬病曝露前免疫の接種スケジュールを短縮し、組織培養ワクチンを0日、3日、7日、14日に接種している。

#### 4.4 狂犬病死亡患者の遺体の処置

狂犬病死亡患者の脳や脊髄を不用意に扱うと（脳生検や剖検時に電気ノコギリやドリルを使用するなど）、感染の危険を伴うことがある。こうした作業の際はゴーグルとマスクなどの呼吸器保護具を装着すべきである。組織や体液の処分は、結核や肝炎のような他の感染症の場合と同様の方法で行う。

狂犬病で死亡した患者から他のヒトへ感染する危険性は一般に低い。狂犬病ウイルスは血中には存在しないが、中枢神経系、唾液腺、筋肉など多くの組織には存在することが明らかにされている。また唾液や尿にも狂犬病ウイルスが含まれている可能性がある。遺体の防腐処置は避けるべきである。また、しかるべき注意を払わずに剖検を行うことは、粘膜曝露や吸入曝露につながる恐れがある。防護服、ゴーグル、フェースマスク、厚手の手袋を着用すれば、十分な保護が期待できる。器具類については、使用後に高圧滅菌または煮沸消毒を行う。遺体は早めに火葬または土葬することが推奨される。

## 5 狂犬病ワクチンと免疫グロブリン

以前より、人体用・動物用狂犬病ワクチンの製造用に数種の固定（弱毒）狂犬病ウイルス株が WHO により推奨されていたが、過去十年間の経験から、これらワクチン株の安全性、抗原性、有効性が確立された。

### WHO が推奨する狂犬病ワクチン製造株

- ウサギ固定狂犬病ウイルスのパスツール(パリ)株 (パスツールウイルス株, PV と略); ペロ細胞にも馴化
- パスツールのウサギ固定狂犬病ウイルス由来 PV-12 株; BHK-21 細胞にも馴化
- パスツール固定狂犬病ウイルスの Pitman-Moore (PM) 株 (ヒト二倍体細胞, 初代イヌ腎細胞, ペロ細胞に馴化)
- CVS (challenge virus strain; 攻撃用ウイルス株)-11 Kissling 株 (BHK-21 細胞馴化株)
- LEP (low egg passage) (40 代-50 代継代) の Flury ニワトリ胚馴化狂犬病ウイルス; 初代ニワトリ胚細胞および BHK-21 細胞にも馴化
- HEP (high egg passage) (227 代-230 代継代) の Flury ニワトリ胚馴化狂犬病ウイルス; 初代ニワトリ胚細胞にも馴化
- Kelev (100 代継代) ニワトリ胚馴化狂犬病ウイルス
- Street-Alabama-Dufferin (SAD) ウイルスの ERA (Evelyn Rokitniki Abelseth) 株, ブタ腎細胞馴化株; BHK-21 細胞にも馴化 (カナダ)
- 種々の SAD 変異株 (BHK-21 細胞馴化 ERA ウイ

ルス; ヨーロッパ)。

ワクチン株は、一定の製造条件および患者への供給条件を満たし、輸送料を負担すれば、WHO から研究所に提供できる。

### 5.1 人体用狂犬病ワクチン

#### 5.1.1 人体用狂犬病ワクチンの種類

過去 20 年間に、狂犬病ワクチンの製造および使用の面で大きな進歩がみられた。能動免疫の費用節減を目的とした安全な治療方式が複数考案された。過去 20 年の間に開発途上国の多くが脳組織由来ワクチンの製造およびヒトへの接種を中止し、ワクチンを輸入して需要を満たしている。現代科学技術の開発もしく導入によって組織培養型ワクチンを製造している国々もある。なお、神経組織で製造されたワクチンは副反応が起きやすく、免疫原性が低いことが明らかとなっている。このため本専門家会議では神経組織由来ワクチンの使用中止を強く勧告している。ヒトには、組織培養由来または発育卵由来ワクチンを使用すべきである。人体用狂犬病ワクチンについては、ワクチンの製造および品質管理に関する WHO 基準、および狂犬病ワクチンの製造に係わる各種の勧告および指針<sup>(23, 29)</sup>を満たすべきである。なお、人体用狂犬病ワクチンの製造および管理に関する WHO の基準は現在改訂中である。改訂の詳細は 2003 年および 2004 年の会議報告書<sup>(30, 31)</sup>に記されているほか、WHO のホームページに最新情報

が掲載されている\*1。

ワクチン製造用ウイルス株は慎重に選定し、ウイルス株の抗原性の一致は、製造用細胞株の同一性および純粋性と同様に、定期的に評価する必要がある。またワクチン製造用ウイルス株は、ワクチンの使用が予定されている地域に伝播しているウイルス株に対する防御効果が実証されていなければならない。

数種のワクチンについては、既に“Laboratory techniques in rabies”<sup>(7)</sup>中で製造方法が記載されている。

WHO 狂犬病専門家会議の第7回報告書<sup>(32)</sup>および第8回報告書<sup>(1)</sup>で勧告されているにもかかわらず、神経組織由来ワクチンの別種ワクチンによる代替が進んでいないことには多くの理由がある。製造技術の転換および組織培養狂犬病ウイルスの特許使用には多額の経費が見込まれることもその理由の一部である。製造ワクチン転換期間中もワクチンは確実に入手できなければならない。

ワクチンは、技術移転後も、その製造と品質管理に関して WHO の基準を満たさなければならない。

### 5.1.2 人体用ワクチンの力価に関する基準

狂犬病は致死的であるため、出荷される狂犬病ワクチンのすべてのロットが十分な力価を有していることが必須である。ワクチン力価の評価方法には現在米国国立衛生研究所 (NIH) 法が使用されており、“Laboratory techniques in rabies”<sup>(7)</sup>に記載されている。組織培養ワクチンおよび発育卵由来精製狂犬病ワクチンに要求される最低の力価は、筋肉注射1回量につき2.5国際単位 (IU) である。

狂犬病ワクチンにも適用されるワクチンの臨床的評価に関する一般原則は“WHO guidelines for clinical evaluation of vaccines”<sup>(33)</sup>に記載されている。また、非臨床試験が臨床試験実施の前提条件となるため、非臨床試験に関する一連の勧告も参照すべきである<sup>(34)</sup>。

### 5.1.3 ワクチンの効果不全および完全な曝露後発病予防

ワクチンの効果不全およびワクチンと免疫グロブ

リンの併用による曝露後発病予防の失敗例については、必ず個別的に徹底的に調査し、治療計画に誤りがなかったか、ワクチンの力価が低くなかったか、患者が免疫抑制状態ではなかったか、新興すなわちこれまで知られていない狂犬病ウイルスの変種ではないか、といった可能性を特定しなければならない。また国家レベルでの有害事象報告システム (adverse-event reporting system, ADER) の確立が求められる。市場において、ワクチンおよび免疫グロブリンの有効性と安全性に関する市販後調査を実施すべきである (補遺 5 参照)。

### 5.1.4 接種方式

WHO は、曝露前免疫として筋肉注射による1方式および皮内注射による1方式 (6.1 参照)、曝露後発病予防としては筋肉注射による2方式および皮内注射による2方式 (6.2, 補遺 1 参照) を推奨する。

1992年に発行された『狂犬病に関するWHO 専門家会議第8回報告』<sup>(1)</sup>では、狂犬病ワクチンの皮内接種を推奨している。これを受けて、その後数回のWHO 専門家会議では、狂犬病の曝露前免疫・曝露後発病予防に、投与量を減量したワクチン皮内接種方式を深く検証するとともに、その実施の拡大に努めてきた。この皮内接種方式は特定の狂犬病ワクチンを複数部位に皮内注射するものであるが、投与量は筋肉注射の数分の一である<sup>(35,37)</sup> (詳細は補遺 1 参照)。安全性および有効性がWHOによって認められている市販の皮内接種用のワクチンは現在2種類にすぎない (補遺 1 参照)。

皮内接種方式により、曝露前免疫・曝露後発病予防に必要なワクチン接種量は大幅に減少し、ひいては能動免疫に要する費用の減少にもつながる。

皮内接種方式は、狂犬病ワクチンが不足している地域、または狂犬病ワクチンの在庫はあるものの、感染の危険にさらされた人々にとっては価格上の理由から入手困難であるような地域においては、特に多くの関心を集めている。狂犬病ワクチンの皮内接種は、現在もお脳組織ワクチンの製造を続けてい

\*1 : <http://www.who.int/biologicals/publications/meetings/areas/vaccines/rabies>

る国においては、脳組織ワクチンを使用した曝露後発病予防にとってかわる大きなメリットがあると言える。特にこうした国々では、脳組織ワクチンは通常、最貧困層に投与されているという現実がある。

皮内注射による曝露後発病予防はこのように経済的であるが、これを導入するかどうかは、それぞれの狂犬病予防・治療政策を定める各国政府当局次第である。皮内注射を採用する場合の注意事項としては、職員の訓練、ワクチン溶解後の保存条件および保存期間、適切な 1ml 注射器および短い皮下注射針の使用などが挙げられる。皮内注射に使用するワクチンは、筋肉注射用ワクチンの製造・管理に関する WHO の基準に準じることとし、具体的には 1 回の筋肉注射につき、NIH テストに基づく有効性が 2.5 国際単位以上であることが求められる。これに加え、使用しようとしているワクチンの免疫原性および安全性については、WHO の曝露後発病予防プログラムに沿った適切な人体への投与試験により、これを示す必要がある。狂犬病の曝露前接種と曝露後発病予防のいずれかまたは両方の皮内注射、ならびに皮内注射に使用できるワクチンに対し、関係する政府当局が承認を行っている場合、ワクチンに添付される能書に、ワクチンの製造・管理に関する WHO 基準に記載の関連情報とともに、「本ワクチンの力価、免疫原性、安全性に基づき、本ワクチンは曝露前・曝露後発病予防を目的とした皮内投与に安全に使用できる」との文言を記載しなければならない。

## 5.2 動物用ワクチン

### 5.2.1 動物用ワクチンの種類

#### 動物用非経口ワクチン

##### 弱毒生ワクチン

弱毒生ワクチンは、ワクチン株から狂犬病感染が起る可能性があるため、非経口免疫用には推奨されない。

##### 組織培養ワクチン

不活化ワクチンは組織培養を用いて製造する。製造には、初代培養細胞と継代細胞のいずれも使用できる。メーカーによってワクチン株ウイルスや細胞系は大きく異なる。過去 10 年間でワクチン製造技

術が進歩したため、動物の免疫用には不活化アジュバントワクチンの使用が増加している。

動物への集団接種に使用するワクチンの選定にあたっては、免疫持続期間と安全性が特に重要である。免疫が安定して長期間持続するワクチンの使用が推奨される。動物間の狂犬病流行阻止と撲滅には、こうしたワクチンの使用が最も効果的な方法だからである。どのようなワクチンを使用するにせよ、予防効果を期待するためには、正しく投与する必要がある。

#### 神経組織ワクチン

神経組織由来不活化ワクチンは、子ヒツジまたは乳飲みマウスの脳を用いて製造される。この種のワクチンは、北アフリカ（子ヒツジ脳由来ワクチンを使用）、およびカリブ海諸国（乳飲みマウスワクチンを使用）におけるイヌへの集団予防接種計画で効果が実証されている。現地製造した安全かつ安価な組織培養ワクチンが入手可能になりつつあることから、今後は神経組織由来狂犬病ワクチンは組織培養ワクチンに置き換わるものと期待される。

#### 混合ワクチン

混合ワクチンの採用によって、種々の病原体微生物に対する免疫予防戦略の応用範囲をさらに拡大できるようになるであろう。また、すでに接種方式の簡略化に貢献している。混合ワクチンによる免疫応答では、ワクチン間の競合阻害を示す報告はこれまでみられないが、新しい混合ワクチンはいずれも全体的な免疫原性を調査する必要がある。その際、狂犬病抗原をはじめ、ワクチンに含まれるすべての抗原に注意を払う必要がある。

狂犬病混合ワクチンはすでにイヌおよびネコに使用されている。イヌ用狂犬病ワクチンとイヌジステンパーウイルス、イヌアデノウイルス 1 型、レプトスピラ、イヌパルボウイルスワクチンを組み合わせた混合ワクチンが存在する。ネコ用狂犬病ワクチンを含む混合ワクチンには、ネコ汎白血球減少症ウイルス、ネコカリシウイルス、ネコパルボウイルスワクチンなどと混合したワクチンがある。また、ウシ、ヒツジ、ヤギ用の狂犬病ワクチンと口蹄疫ワクチンとの混合ワクチンがある。



## 動物用経口ワクチン

### 弱毒生ワクチン

弱毒化レベルが異なる数種の弱毒生ワクチンが、野生動物への経口免疫用に開発されている。SAD B19 ワクチンおよび SAD P5/88 ワクチンは、SAD Berne 株 (ERA 株の培養細胞馴化株) を数代継代培養して製造されたものである。また SAG (Street Alabama Gif) 2 ワクチンは、SAD Berne 株のアルギニン 333 番コドンに 2 回連続して変異が起きたウイルス株であり、モノクローナル抗体を用いて選別したものである。

SAD 関連のワクチンはこれまで欧州やカナダで広く野外投与されてきた。1978 年から 1990 年代の初期までに、SAD 関連ワクチン入り餌が欧州の数カ国でキツネの狂犬病流行阻止のために大量に散布され、別の欧州の国ではタヌキの狂犬病対策として散布された。これらの国々のうち数カ国では後に他種のワクチンに変更したが、SAD 関連ワクチンの使用は東欧諸国に拡大している。ある国々では狂犬病の発生状況が劇的に改善している。チェコ共和国では過去 2 年間狂犬病発生報告がなく、オーストリアでは、カナダのオンタリオ地方と同じく、2004 年には狂犬病発生報告がなかった。

野外投与量の 10 倍量の SAG2 を経口投与した試験では、標的種 (アカギツネ、タヌキ、ホッキョクギツネ) および非標的種 (ヒヒ属、ネズミを含む 6 種類の齧歯類、二種のカラス科鳥類、イノシシ、アナグマ、ヤギ、フェレット、ハリネズミ、昼行性・夜行性の猛禽類) のいずれにも有害反応は見られなかった。近年インドで実施された試験では、収監した野良イヌに凍結乾燥した SAG2 を入れた餌を与えたが、免疫抑制状態のイヌを含め、いずれのイヌにも有害反応は観察されなかった。さらに有効性試験では、アカギツネ (成獣および幼獣)、タヌキ、イヌに対して、SAG2 入り餌を 1 回投与して免疫したところ、これらは強毒株による攻撃から守られた。また、ワクチン投与後のイヌの唾液からは感染性の SAG2 ウイルス株は検出されなかった。SAG2 をイヌ狂犬病常在国で使用する場合、ウイルス懸濁液をカプセルに封入して餌に入れるか、または凍結乾燥したウイルスを餌と直接混合する。

### 遺伝子組み換え生ワクチン

ワクシニアウイルス (コペンハーゲン株) のチミジンキナーゼ遺伝子に ERA 株の糖蛋白の cDNA を挿入することにより、狂犬病ウイルスの糖蛋白遺伝子を発現する組み換えワクシニアウイルス (VRG) が開発された。経口投与 (口腔内直接注入または餌中混合投与) により、VRG の  $10^8$  TCID<sub>50</sub> (50% 組織培養感染価) の投与でウイルス中和抗体産生がみられ、多数の肉食性・雑食性の哺乳類 (アカギツネ、ホッキョクギツネ、コヨーテ、アライグマ、タヌキ、飼いイヌ、ゴールデンジャッカル) において狂犬病ウイルスによる攻撃から身を守る感染防御免疫応答をもたらす。野外では、VRG ワクチン株は 56°C 以上でも安定であり、ワクチンを入れる餌の融点は 60°C 以上である。

VRG を発現する組み換えウイルスには、狂犬病ウイルスがもつ病原性は認められないが、親ウイルスのヒト痘瘡ワクチン株である、ワクシニア・コペンハーゲン株の基本的な性質を有している。重度免疫不全マウスモデルで示されたとおり、チミジンキナーゼ遺伝子座に狂犬病糖蛋白遺伝子を挿入することにより、親株よりも組み換え株は弱毒化されている。狂犬病の主な媒介動物を含む、50 種以上の哺乳類および 10 種の鳥類において安全性試験が行われており、病原性が残存する事実は認められなかった。ヒトにおいて臨床的な有害事象が一件報告されている。事象は、イヌの口から食べかけのワクチン入り餌を取りあげようとして咬まれて、ワクチンに曝露されたために生じた、ワクシニアウイルスに対する感受性が高いと考えられるヒトでの皮膚病変である。この病変は自然治癒した。

これまで行われた VRG ワクチンの投与により、アカギツネ (ベルギー、フランス、イスラエル、ルクセンブルグ、ウクライナ)、タヌキ (韓国)、コヨーテ、アライグマ、ハイイロギツネ (カナダ、米国)、飼い犬 (スリランカ) などの各種の動物における、野生動物およびイヌ狂犬病の制御あるいは減少に成功している<sup>(38)</sup>。

## 5.2.2 動物用ワクチンの力価に関する基準

### 動物狂犬病用不活化ワクチン

専門家会議では、1 回投与量あたりの力価が 1.0

IU未満（NIH方式、または有力な薬局方試験の計測による）の動物用不活化ワクチンは、適切に計画された実験により、ワクチンの目的動物種において防御期間が1年以上あることが証明されない限り、認可も市販も行うべきでないことが提案された。

非経口不活化ワクチンの力価は、流通後も一定期間ごとに確認しなければならない。不活化ワクチンは、適切な環境で保存すれば液状のものでも比較的安定している。保存状態が適切であることを確認するため、消費期限が迫っているワクチンを使用現場から検査用として回収し、新しく製造された製品に適用される方法を用いて力価の測定を行うことが勧告されている<sup>(33)</sup>。

#### 動物用経口狂犬病ワクチン

野生動物を免疫するための経口ワクチンに関して、弱毒生ワクチンおよび遺伝子組み換えワクチンの50%有効量（ED<sub>50</sub>）は明らかにされているが、ワクチンの最小力価基準はまだ確立されていない。感染防御レベルとウイルス力価は相関することが多くの研究からも明らかであることから、この最小力価基準の確立は重要と言える。出荷するワクチンバッチの力価は、100%防御レベルの10倍以上であることが求められる。

経口免疫用ワクチンの有効性試験を行うためには、標的動物を十分な数捕獲して、観察環境下でワクチンを接種した後に、狂犬病ウイルスで攻撃する。ワクチンの力価は定量化可能なレベルまで標準化する必要がある（例：PFU/ml, TCID<sub>50</sub>/ml）。ワクチンは標的種への有効性を実験室環境下で証明してから、実際に野外試験で使用するものと同様の餌に入れて投与する。段階希釈した試験用ワクチンを投与してED<sub>50</sub>値を決定する。標的動物は筋肉注射により狂犬病ウイルスの野生株で攻撃する前に、最低でも6～12ヵ月以上飼育する必要がある。ワクチン投与からウイルス攻撃までの期間は、標的種の世代交代速度に依存する。ワクチンの力価は、標的種におけるウイルス中和抗体産生能力のみに基づいて決定してはならない。有効性の判断は、ワクチンの力価が野外でも保持されることを示すため、環境安定度試験も必要である（第7章参照）。

ワクチンの入れ物となる餌が熱に安定であること

も重要である。これにより野外の高温環境でもワクチンのカプセルが露出せず、ウイルス力価が保たれる。狂犬病ワクチン入り餌の大部分は、野外散布後7日以内に消失する。このため、バイオハザード廃棄物となる可能性が大幅に減少する。

#### 5.2.3 動物用ワクチンの安全性

##### 非経口投与用ワクチン

不活化ワクチンの安全性試験については、いくつかの方法が提案されている。詳細は“Laboratory techniques in rabies”<sup>(7)</sup> および“Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals”<sup>(18)</sup> に記述されている。

神経組織由来ワクチンは、脳炎などの副反応を起こす可能性があるため、使用中を検討する必要がある。また、不活化ワクチンに生ウイルスが残存しないことを、最も感度の高い検査法で確認する必要がある。

完成されたワクチンには、β-プロピオラクトンやその他の不活化因子が検出されてはならない。ただし、センプル型ワクチンに限り、最終的な製品にフェノールが含まれる場合がある。

専門家会議は、種ウイルスの原料だけでなく、組織培養液やワクチン製造に使用するすべての生物原料を対象に純度試験を行うことを推奨しており、また新たな動物用狂犬病ワクチンについては対象となる動物種に直接接種し、安全性試験を実施することを勧めている。しかし、このような試験で、予期されないウイルス-宿主間の相互作用を検出するためには、利用できる動物数が十分でないことが多い。野外での使用中に、ワクチンに関連した問題が発生した場合、国内および国際当局に報告し、厳密な調査を実施しなければならない。

##### 経口免疫用ワクチン

ワクチン株は、狂犬病ワクチンを動物に使用する際に推奨される手続きや国際的な指針に従い、その特性を明らかにすることが必要となる<sup>(39, 40)</sup>。

ワクチンの安全性は、標的種および非標的種にお

いて評価される。具体的には、野生の齧歯類、その他の野生および家畜動物、またヒト以外の霊長類なども対象となる。

ワクチンの残留病原性は、ウイルス株の弱毒化レベルに応じて異なる。SAD株は、成熟マウスおよび他の齧歯類に対して接種経路（脳内・筋肉・経口）に関係なく病原性を有する。SAD Berne株はヒトに経口投与した場合、病原性を有する。

SAG2ワクチンおよびVRGワクチンは、成熟マウスおよび他の齧歯類を対象に経口・筋肉・脳内に接種する試験では病原性を有さなかった。さらにこれらのワクチンは、狂犬病ウイルス伝播宿主の多くを含む、大半の哺乳類において、病原性を有さないとの結果が複数の研究で示されている。

ワクチン候補ウイルス株が標的種の唾液中に排出されている可能性については、検査を行う必要がある。ワクチン接種から最長でも3～4日目以降に、ウイルスが検出されてはならない。ウイルスが回収された場合は、分子的手法または単クローン抗体を用いて特性解明する必要がある。ワクチンウイルスの排泄を低下させることは、ヒトを含む非標的種の汚染予防のために重要である。イヌに対しては、残留病原性が最も低いと知られているワクチン（SAG2、VRG）のみを使用する。

使用予定のワクチンは、標的種の幼獣（生後3～6ヵ月、イヌの場合は生後10週未満）10頭以上に、推奨されている野外投与量の10倍量を経口投与しても、いか

なる疾患をも引き起こしてはならない<sup>(40)</sup>。

上記に加え、可能であれば、現地で最も一般的な齧歯類に対し、最少でも10匹、できれば50匹に、ワクチンの野外投与量、すなわち餌に含まれる量を経口および筋肉注射にて投与する。種によっては、体重と体長でウイルスの濃度および量を調節する必要がある。ワクチン投与後に発病したり、狂犬病で死亡した場合は、当該ワクチンの使用について再評価を行わなければならない。

ワクチン入りの餌を食べる可能性のある現地の主な野生種または家畜動物に対しては、体重にあわせて調節した野外投与量を試験的に経口投与すべきである<sup>(41, 42)</sup>。

ワクチン散布地域の動物から狂犬病ウイルスを分離した場合は、単クローン抗体または分子的手法を用いてその特性を解明し、ワクチンに由来する狂犬病が発生していないことを確認しなければならない。

### 5.3 狂犬病免疫グロブリン

受動免疫に利用可能な狂犬病用生物製剤には、ヒト抗狂犬病免疫グロブリン（HRIG）、ウマ抗狂犬病免疫グロブリン（ERIG）、およびERIGから製造した高純度のF(ab')<sub>2</sub>製品の3種類が存在する。これらの詳細および適用方法は補遺1に記載する。また、抗狂犬病免疫グロブリンがヒトに起こす可能性のある有害事象については、6.2.3節に記載する。

なお、抗狂犬病免疫グロブリンは動物に使用すべきでない。

## 6 ヒト狂犬病の予防

ヒト狂犬病の予防に使われるワクチンは、曝露前免疫・曝露後発病予防のいずれについても、製造と管理に関する WHO の勧告に従うことが求められる<sup>(23-26)</sup>。狂犬病に曝露したヒトの発病予防治療は、曝露後可及的速やかに開始する。治療の内容は、水、石鹼、殺ウイルス作用のある消毒剤（例：ポビドンヨード液、エタノール）で 15 分以上洗浄後、受動免疫の実施、および組織培養狂犬病ワクチンまたは発育卵由来精製狂犬病ワクチン（いずれも有効性が証明済みのもの）の接種を行う。重度の曝露（第 3 類）を受けた者の初期治療には、WHO の勧告に従って、必ず抗狂犬病免疫グロブリンの注射を加える（補遺 1 参照）。専門家会議では、力価、免疫原性、無害性、安全性の面で、入念に計画された臨床試験によって、WHO の基準に適合していることが十分に評価された組織培養ワクチンまたは発育卵由来精製狂犬病ワクチンの使用が強く勧められている。

### 6.1 曝露前免疫

各国当局はどのような人々が曝露前免疫を受けるべきかに関する指針を示すべきである。一般に、曝露前免疫の対象者は、狂犬病の診断・研究を行う実験室に勤務する者、獣医師、動物取扱者（コウモリ取扱者を含む）、動物救護・援助者、動物監視員など狂犬病曝露の危険が高い者、および、高危険地域に居住または渡航する者特に幼児）とする。15 歳未満の小児は曝露の危険性が最も高い年齢群であり、イヌ狂犬病常在地におけるヒトの狂犬病曝露の約半数

を占める。ヒトの曝露前免疫には組織培養ワクチンか発育卵由来精製ワクチンのいずれかを使用する。曝露前免疫は、ワクチン 1 回分を全量筋肉注射するか、0.1ml を皮内接種する。接種日は、0 日、7 日、21 日または 28 日の 3 回であるが、多少前後してもよい。接種部位は、成人では上腕（三角筋）部、小児では大腿前外側部とする。臀部への接種は、吸収の予測が不可能であるため、避けるべきである。

筋肉注射 1 回量が 2.5 IU（NIH 方式による）以上の力価を持つ狂犬病ワクチンは、長期間持続する免疫記憶細胞を誘導し、追加接種した場合に免疫応答が加速される。マラリア予防薬を服用中の者、またはマラリア予防薬服用前に狂犬病曝露前免疫を 3 回とも受けられない者は、筋肉注射によって曝露前免疫を行う。ワクチン接種時の免疫状態に問題がある者では、3 回の曝露前免疫が終了した後、ワクチンによる免疫応答を検査する。

狂犬病曝露の危険に常にさらされている者は、定期的に追加接種を受けることが推奨される。追加接種の時期は下記の指針に従うことが推奨される。

- 診断・研究を行う実験室やワクチン製造機関に勤務し、生きた狂犬病ウイルスを扱う者は、不必要な追加接種を避けるため、定期的に抗体検査を受ける。
- 常に曝露の危険にさらされている者（狂犬病研究者や狂犬病診断を行う実験室職員などのように、ウイルスが常に、しばしば高濃度で存在する場所、気付かずに特定の曝露を受ける可能性がある場所に勤務する者）は、6 ヶ月に 1 回、抗体検査を受