

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の基準に準拠することとし、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こ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 TCID₅₀ (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℃ 以上でも安定であり、ワクチンを入れる餌の融点は 60℃ 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⁽³⁸⁾。

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⁽³³⁾。

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（ED₅₀）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, TCID₅₀/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ED₅₀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”⁽⁷⁾および“Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals”⁽¹⁸⁾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、使用中止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^(39, 40)。

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株はヒビ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日目を以降に、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

なる疾患をも引き起こしてはならない⁽⁴⁰⁾。

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^(41, 42)。

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')₂ 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⁽²³⁻²⁶⁾。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

ける。曝露の相対的な危険度の判断や免疫状態の管理は、実験室の監督者が責任を持って行う。抗体価が0.5IU/ml未滿となった場合には、追加接種が推奨される。

- 担当当局は、曝露を受ける危険がある者の全員が免疫を有し、かつ血清抗体価が管理できるよう万全を期す必要がある。

ワクチン被接種者には、接種したワクチンの種類、接種方式、ワクチンのロット番号、および経過中に発生した有害事象を記した「曝露前免疫証明書」を発行する。(補遺2参照)。

6.2 曝露後発病予防

6.2.1 概 論

狂犬病に曝露された者はすべて、直ちに傷口を入念に洗浄し、適切な消毒を行う。その際、専門家の助力を受けるほうが望ましい。その後、慎重に評価し、医学的に必要と判断された場合、WHO基準に適合した力価が高く有効なワクチンを用いて、定められた回数の接種を連続的に行う。第3類の曝露の場合は受動免疫も加える。補遺1に曝露後発病予防に関する指針を詳述した。最適な狂犬病曝露後発病予防法としてWHOが勧告する指針を厳守すれば、狂犬病発病の可能性は事実上ゼロに等しい。ヒト狂犬病ワクチンは、WHOの製造・管理に関する基準に適合している場合、安全かつ有効であり、神経組織由来ワクチンにみられるような神経麻痺の有害事象もない。狂犬病に曝露された場合は、妊婦、幼児、高齢者、基礎疾患を有する者でも、曝露後発病予防は禁忌とならない。ヒト狂犬病の潜伏期は長い場合があるため、たとえ狂犬病に暴露された可能性が数ヵ月前であったとしても、最近暴露された者と同様に評価し、狂犬病曝露後治療を行わなければならない。

曝露後発病予防を開始するか否かを決定する要因としては、下記のものがある。

- 接触または咬傷などの性質
- 接触した地域、または加害動物の生息・由来地における、狂犬病発生状況
- 加害動物の実験室内検査や経過観察実施の可否
- 加害動物の種類

- 加害動物の臨床状態
- 加害動物のワクチン接種歴、接種したワクチンの種類および接種時期

外見上健康な動物から受傷したヒトに対する曝露後発病予防実施の可否については、専門家が慎重に危険度を評価した上で判断する。危険度の評価は上記の基準を参考にする。加害動物に狂犬病ワクチンの接種歴があることが、必ずしもその動物が狂犬病でないことの保証にはならない。動物でのワクチン効果不全は、不適切なワクチン投与方法、ワクチンの品質不良、動物の健康状態不良により起こりうる。また、イヌへのワクチン接種が1回のみでは持続的な感染防御免疫は必ずしも得られない。イヌに理由もなく咬まれたのではなく、動機があつて咬まれた場合でも、加害イヌが狂犬病でないことの保証にはならない。なぜなら、加害イヌが何に誘発されて攻撃したかを了解することは困難だからである。加害動物が、狂犬病常在地域における狂犬病媒介動物でありうるときは、実験室内検査の結果や加害動物を経過観察して狂犬病の症状が現われるのを待たずに、曝露後発病予防を開始するべきである。咬傷局所の治療と狂犬病生物製剤(ワクチン、必要な場合には受動免疫用製剤を含めて)の投与は、曝露後可及的すみやかに開始する。可能であれば、加害動物を直ちに安楽死させ、信頼できる検査機関で脳の検査を実施する。加害動物の種類が狂犬病感染の可能性が低いものであれば、実験室内検査の結果が48時間以内に判明する場合に限り、結果が出るまで治療を延期してもよい。

加害動物が飼育イヌや飼育ネコであれば、10日間経過を観察する。これは獣医師の監督下で行うことが望ましい。曝露後10日以上、加害イヌまたは加害ネコが健康であれば、曝露後発病予防を中止してよい^(43,44)。イヌおよびネコ以外の哺乳類については、狂犬病の自然経過に関して解明されていない点があるため、10日間という観察期間は適用できない。したがって、狂犬病を媒介するコウモリやその他種々の野生哺乳動物による曝露を受けた場合は、加害動物を捕獲して安楽死させ、信頼できる機関で直ちに検査できる場合を除き、曝露後発病予防を受ける必要がある。

6.2.2 曝露後発病予防証明書

曝露後発病予防ワクチンの投与を受けた者に対しては、「狂犬病曝露後発病予防証明書」を発行する（補遺 2 参照）。

6.2.3 曝露後発病予防の合併症

抗狂犬病免疫グロブリン

ヒト抗狂犬病免疫グロブリン、精製ウマ抗狂犬病免疫グロブリンのいずれも、接種後早期に紅斑、掻痒感の副反応が接種部位に見られることは珍しくない。また、公表されたデータから、免疫グロブリンは、咬傷部位が十分に洗浄、消毒され、適切な抗生剤投与の後であれば、感染が起きている咬傷部位に注射しても安全性に問題はないと考えられる。

ウマ抗狂犬病免疫グロブリン

現在製造されているウマ抗狂犬病免疫グロブリン（ERIG）は精製度がきわめて高いため、有害事象も大幅に減少している。当初の非精製抗狂犬病血清では 40% もの被投与者に有害事象が見られたが、現在の高度精製度 ERIG では有害事象の発現率は 1～2% 未満にまで低下している。皮膚テストがたとえ陰性でも、アナフィラキシーなどの重篤な有害事象が発現する場合がある。このため、ERIG の使用は

こうした有害事象を処置できる医療職員と設備を有する施設に限定するべきである。非精製抗狂犬病血清の使用は推奨されない。

F(ab')₂ 製品

F(ab')₂ フラグメントは、免疫グロブリンを蛋白質分解酵素であるペプシンによって切断後、Fc フラグメントから分離して得られる。現在市販されている ERIG の多くがこのように製造されている。

F(ab')₂ フラグメントは完全な免疫グロブリンよりも生体内でのクリアランスは迅速である。望ましくない副反応は稀で、ERIG の項で記したものとほぼ同様である。

ヒト抗狂犬病免疫グロブリン（HRIG）

適切な製造方法で作られた HRIG は、重篤な有害事象が起きる可能性はほとんどない。慎重に選ばれた提供者からの血液を精製しており、製造過程で HIV や肝炎ウイルスなどのウイルス汚染は除去されている。

組織培養または発育卵由来精製ワクチン

これらのワクチンで重篤な有害事象が起きたとの報告はない。ヒト二倍体細胞ワクチンを追加接種後、まれに軽度の血清病に似た反応や蕁麻疹反応が観察されている。

7 イヌ狂犬病流行阻止のための国家的計画

北米、西欧、日本、そして南米の複数の地域で実証されている通り、イヌ狂犬病は撲滅可能である。しかし、イヌ狂犬病は依然として広範にみられ、発展途上国を中心とする世界 80 カ所以上の国と地域で発生している。ヒト狂犬病の 99% 以上はイヌからの感染である。世界の人口の半分は狂犬病常在地域に住んでおり、狂犬病に罹患する危険があると考えられている。

免疫が相当期間持続する効果的な動物用ワクチンが開発されており、ワクチンの集団接種計画がイヌ狂犬病流行阻止の主たる方法となっている。イヌの殺処分だけでは狂犬病流行阻止には効果がない。

宿主となるイヌ集団において十分なワクチン接種率を達成できるように、いかにワクチンを効果的に配布できるかが最大の課題である。WHO が実施したイヌ集団を対象とする調査⁽⁴⁵⁾では、アフリカ、中南米、アジアの多くの地域では、相当な割合（60～75% 以上）のイヌが、非経口ワクチン接種による免疫が可能な状況にあった。非経口ワクチンの投与が難しい場合は（放浪犬が多い地域など）、経口ワクチンの使用が補助的戦略の候補となり得る。ワクチン接種率 70% でイヌ狂犬病の流行を阻止できた地域がいくつか報告されているが、流行阻止に必要な正確な接種率については、イヌの分布、行動、生息地域の地理的特徴によって変わる可能性がある。

メキシコ、南米、カリブ海諸国では、汎米保健機関（PAHO）と WHO アメリカ地域事務局（AMRO）が共同で企画・実施したイヌ狂犬病撲滅計画によっ

て、過去 20 年間にヒト狂犬病を大幅に減少させることに成功した。一方、サハラ以南のアフリカ諸国およびアジアの一部ではこの 20 年間で、イヌ生息数の急激な増加、都市化の進行、人口密度の上昇や人々の移動の増加などが原因で、狂犬病は増加している。

流行阻止に有効なワクチン接種率を達成するためには、ワクチン接種計画の策定にあたり、イヌ集団の地域的生態を考慮に入れ、関連部署との連携を図り、地域の文化に即した教育・啓発活動を行うことが必要となる。中南米におけるワクチン接種計画の成功の鍵は、政府の公衆衛生当局が先頭に立ち、狂犬病流行阻止活動における地域の関与と権限委譲に関して中心的な役割を担った点にある。

イヌの狂犬病流行阻止計画には、(a) 疫学的サーベイランス（7.1 参照）、(b) 集団接種（7.2 参照）、(c) イヌ生息数の増加抑制（7.3～7.4 参照）の 3 つの基本的要素を組み込む必要がある。これら 3 要素の優先順位は現地の社会的、文化的、経済的要因に応じて変動するが、いずれにも、地域の協力、管理手腕、法制化が要求される。

7.1 疫学的サーベイランス

狂犬病は国家の保健機構ならびに獣医学機構において、届出義務のある疾病として位置づける必要がある。狂犬病の発生監視システムは依然多くの国で

不十分であり、政府当局は国際機関の支援を得ながらこうした遅れに対処する必要がある。狂犬病という診断を信頼をもって確定するためには実験室内検査によるほかない。検査診断できる施設が不十分であったり、施設がない国では、効果的な狂犬病発生監視システムを可能にするために、検査診断可能施設の充実を進めることが強く勧められる。

疫学的データは、収集、整理、分析したうえで、各部署および種々の機関にすみやかに配布しなければならない。いかなる狂犬病流行阻止計画においても狂犬病発生監視システムが基本となる。また、狂犬病に関する獣医学的サーベイランスと検査診断施設医からの狂犬病が疑われる動物例の報告が、ヒトが曝露される可能性を予測管理するためにも、狂犬病が疑われる動物に接触した動物に対し獣医師が適切な対策を講じるためにも不可欠である。

サーベイランスは、検査機関による診断確定、ならびにヒトと動物の狂犬病症例を効果的に報告する体制の確立に重点を置くべきである。検査機関によって動物の狂犬病が確認され、報告された地域においては、サーベイランスを推進すべきである。流行株の特性を調査するためにウイルス分離を試みるべきである。この作業は十分な設備を有する地方・国・地域の指定検査機関で行う必要がある。

実験室内検査で確認されたヒト狂犬病症例の報告だけでは、把握できるヒト狂犬病例数は実数を大幅に下回る可能性があり、ひいては狂犬病流行阻止の優先度が低くなる恐れがある。このため上記に加え、臨床的に狂犬病が疑われる患者数も報告する必要がある。曝露後発病予防を希望し、処置を受けた受診者数についての報告も、狂犬病の負荷に関する疫学的情報源として、また狂犬病流行阻止計画の有効性や費用対効果比を評価するために必要となる。これらのデータは、「ヒト狂犬病曝露歴報告書」(補遺5参照)を用いて収集できる。

海外旅行や動物の国外輸送の増加を考えると、狂犬病の発生の調査、および流行株の同定を行ううえで、狂犬病報告システム(第11章参照)を採用または確立することが、各国にとって急務である。

7.2 イヌへの集団ワクチン接種運動

イヌへの集団ワクチン接種運動は、依然としてイヌ狂犬病の流行を阻止するうえで最も効果的な手段である。1980年代以降、中南米では年1回を原則として、国家レベルでイヌへの集団ワクチン接種運動が実施されており、短期間(1週間以内)で約80%という高い接種率を実現している。中南米では年間約4500万頭のイヌがワクチン接種を受けており、イヌ狂犬病ならびにヒト狂犬病の大幅な減少につながっている。接種運動の運営は行政区分の垣根を超えた協力体制、地域社会の参加、そしてマスコミの強力な支援によって支えられている。接種運動の技術・物流面については国・地方・地域の3段階の委員会がこれに対処するため設けられている。中南米でこのような接種運動が成功し、継続しているのは、政治面での支援があったことに加え、厚生省によるイヌ用ワクチンの購入と供給、ワクチンの無料配送、接種運動の計画・実施に際しての地域の関与および調整・監督を保健機関が効果的に行っていることなどが寄与している。

イヌ狂犬病常在地域では各集落のイヌ集団の少なくとも70%以上にワクチンを接種する必要がある。高い接種率(70%以上)を実現するためには次のような方策が必要となる。具体的には、周到に準備した教育・啓発運動、行政区分の垣根を越えた協力体制、地域社会の参加、計画実施に際しての現場の関与、高品質が保証されたワクチンの十分な供給、マスコミからの支援、保健機関による活動全体の効果的な調整・監督が挙げられる^(45,46)。

狂犬病ワクチン接種運動の実施は多くの場合、年1回であるが、イヌ集団内で多産多死の傾向が強い地域ではそれ以上の実施が必要になる場合もある。見かけたイヌやネコに対しては、年齢・体重・健康状態に関係なく全頭にワクチン接種を行うべきである。出生率が高いイヌ集団が多いことを考慮すると、子イヌでのワクチン接種率が十分高く維持できるように特に注意を払うべきである⁽³⁸⁾。

接種運動の計画および管理を効果的に行うために、イヌ集団の生息数の推定、ならびに集団ワクチン接種運動の評価は必須である。WHOはイヌ集団の生息数推定のための手引きを作成した⁽⁴⁶⁾。

非経口ワクチンを用いた接種運動には、不活化狂犬病ワクチンまたはアジュバントワクチンのみ使用可能である。

・ワクチン接種運動中にイヌを取り扱う職員は必ず、曝露前免疫を受けなければならない。

ワクチン接種を受けたイヌは、登録するとともに個体識別を行うことが推奨される。ただし、資源の不足や個体識別ができないことを理由に、ワクチン接種運動の導入を見送ることがあってはならない。ワクチン接種を受けたイヌを識別する方法として年ごとに変わる色つきタグやプラスチック製首輪を使用することの有効性が実証されており、飼い主にとってワクチン接種の動機付けともなっている。ワクチン接種率を評価するためにも、また接種漏れ対策を目的として未接種のイヌを識別するためにも、イヌの個体識別は必要である。

イヌ狂犬病常在地域での流行阻止を目指し、集団ワクチン接種運動では「一軒ずつ家庭訪問を行う」「地域で誰でも知っている場所にワクチン接種所を常設する」「移動チームを設け、ワクチン接種所を各地で臨時開設する」の3種類の対策を基本とし、単独または組み合わせて用いられている。過去の経験から、ワクチン接種所は500m圏内もしくは徒歩10分以内に設置されていなければ、十分に利用されない。採用する対策は地域により異なり、その判断は現場にまかせるべきである。接種もれのイヌへの感染対策や新たな大流行を阻止する運動に関しては、上記とは異なる戦略が必要となることもある。

スリランカなど一部の国では、非経口ワクチン接種運動と組み合わせて、接種済みマークのついていないイヌに対する臨時接種が行われた。またマレーシアでは、集団接種運動終了後にワクチン未接種のイヌを安楽死させるという方法が取られ、イヌ狂犬病撲滅の成功につながっている。

7.3 補足的手段：イヌへの経口ワクチン投与

イヌへの経口ワクチン投与は新しい対策であり、単独または非経口ワクチンと組み合わせた場合に、イヌ（放浪犬、または放し飼いのイヌ）の接種率を大幅に向上させる可能性がある。非経口ワクチンを接種できるイヌの数には限界がある。このことが世界各地におけるイヌ狂犬病流行阻止の大きな障害の

ひとつとなっているため、WHOはアフリカ、中南米、アジアの国々において、イヌのワクチン接種率およびイヌ集団に関する調査を行った。イヌ狂犬病を撲滅する上で、非経口ワクチン接種に限界があることを踏まえ、WHOはイヌへの経口ワクチン投与に関する調査やより安全で効果的な経口ワクチンおよび餌の開発を推進した。

イヌに対するワクチン接種は非経口（不活化組織培養）ワクチンがのぞましい。しかし、非経口ワクチンを接種できないイヌが多数存在する場合は、経口ワクチン投与を行うべきである。経口ワクチン投与の経済性、効率性、効果を評価し、その安全性を証明するためのさらなる野外調査を進めることが奨励される。また、ワクチン入り餌を経済的に散布するためには散布法の革新が必要であるので、この点の研究をさらに進めなければならない。

7.4 イヌの生息数管理および動物出生抑制(ABC)計画

専門家会議は、WHOがイヌの生態学およびイヌの生息数管理に関する方法論の開発に長く取り組んできたことに対し、感謝の意を表した。WHOがエクアドル、ネパール、スリランカ、チュニジアで行った調査および南米やアジアで実施したその他の生態学的調査から、多くの経験が得られた。しかし、他の地域や社会的・生態学的状況が異なる国々でもさらにデータ収集を続ける必要がある。

イヌの殺処分だけで、イヌの生息密度や狂犬病の伝播に大きな影響があったとの証拠は、これまで得られていない。イヌ集団における世代交代が非常に速いため、殺処分は過去最高の率（イヌ生息数の約15%）であっても、生存率の上昇によって簡単に相殺される。また、イヌの殺処分が現地社会に受け入れられない可能性もある。しかし、ワクチン未接種の放浪犬だけを対象とした安楽死処分は、集団接種の補足的手段として使用した場合は効果を発揮する場合もあろう。

イヌの生息密度を推定する方法には、アンケート調査によるものと捕獲／マーキング／再観察法に基づいたものがある⁽⁴⁶⁾。両法を組み合わせることでイヌ集団全体および亜集団（拘束レベルまたは他のパラメータにより決定）に関する正確な情報収集が

可能になる。農村部では、一様マーキング（首輪と染色）を用いた単純な捕獲／マーキング／再観察法で十分生息密度が推測できるが、都市および郊外では再観察率のばらつきを相殺するために、識別または個別別マーキングを導入したより複雑な研究計画を採用することが推奨されている⁽¹⁾。住民が地域に生息しているイヌを認識している場合、地域社会でのアンケート調査は有効となる。

イヌ集団を管理する方法としては、「移動の制限」、「生息場所の制限」、「生殖の抑制」の3法が実用的と認められている。

生息場所や繁殖状況を変えず、淘汰によってイヌの生息数を抑制しようとする試みは、概して失敗に終わっている。1960年代以降、アジアでは都市部でのオスとメスの放浪犬生息数を抑制し、ひいてはヒト狂犬病を抑制するための方法として、ABC（動物出生管理）計画に狂犬病予防接種を組み合わせ使用されてきた。その目的は、イヌの世代交代の回転を遅くすると同時に、狂犬病を発病する可能性のあるイヌの生息数を減らし、狂犬病を伝播させるオスイヌの行動（広い地域に散らばる、縄張り争いをするなど）を抑えることにある。この計画の一環としてイヌを淘汰することは、ワクチン接種済みの非感染のイヌが処分されるという期待に反する結果を招く可能性がある。

1990年のWHO指針⁽⁴⁷⁾に基づき、いくつかの国でABC計画が実施されたことにより、放浪犬の生息数やイヌ狂犬病の減少がみられ、良好な結果が得られている。しかし、データは限られており、一つ一つの計画に対してそれぞれ綿密な評価はなされていない。

7.5 国内外の協力体制

国家間の技術協力については、相互に関係がある以下の要素を考慮に入れる。

- 迅速な診断および適切な発生監視システムの導入。
これにより、ヒトに対して速やかに曝露後発病予防を施し、動物間の蔓延防止をはかる。
- 分離ウイルスの抗原分類および遺伝学的分類の実

施。これにより、疫学的な特徴およびワクチン集団接種の前後および最中に発生した狂犬病の感染源の特定をはかる。

- 国家プログラムの立案・実施・評価を実施。
- 国境を越えて感染が拡大した場合の、国家間協力による蔓延防止プログラムの推進・調整。
- 輸入または国内開発による人体用ワクチン・動物用ワクチンの調達。また、ヒトや動物用の安全かつ有効性の高い近代的ワクチンの製造管理に関する技術移転。
- 必要に応じた教育・訓練、また専門家の短期派遣。
- 狂犬病流行阻止に対する一般市民の認識および政治的関与への注意の喚起。

上記を踏まえ、専門家会議では、以下の4大構成要素を考慮に入れる必要があると勧告した。

1. 地域社会、地方、国家、地域における狂犬病流行阻止計画の立案および運営。
2. 各種機関および製薬業界の協力の下で、ワクチン供給体制を確立すること。この中には可能な限り発展途上国が自国でワクチンを製造できるように技術移転を推進することやワクチンが適正に配送・使用されるために、その計画・立案・運営において技術協力を行うことが含まれる。
3. 技術協力または人道支援の面で、二国間・多国間の開発援助機関および他の支援機関による資金援助の推進。
4. 国連食糧農業機関(FAO)、国際獣疫事務局(OIE)、および世界動物保護協会(WSPA)やヒト-動物関係に関する国際組織(IAHAIO)などの非政府組織(NGO)と協力して、国際事業を調整すること。

狂犬病根絶に向けた世界的な取り組みを強化するため、WHO地域事務局には指定の専門職員を配属することが求められる⁽⁴⁵⁾。各国政府は、重点領域を明確にし、複数年にわたる中期的な対策を策定するとともに、狂犬病撲滅国家委員会を設立すべきである。こうした目標の達成に向け、WHO、WHO研究・協力機関、および関連機関は、政府・国家機関と協力することが求められる。

国家委員会は、狂犬病の流行阻止に関連する政策の運営に積極的に関わるべきである。このような国

家委員会では、公衆衛生部門が中心となり、他の政府機関(家畜、動物管理、地方自治体、天然資源の担当機関)、NGO、民間団体と密接な連携をはかる必要がある。

狂犬病流行阻止活動については、拡大予防接種計

画や、結核および動物媒介性疾患に対する予防接種計画と平行して、保険業務のあらゆる局面に完全に取り入れられるように、努力すべきである。このように他のプログラムと相乗効果をはかることで人員・備品・予算の効率化をはかることが可能になる。

8 野生動物における狂犬病の流行阻止

これまでも、野生動物での狂犬病発生を示す報告はあったが、狂犬病は主に飼いイヌに見られる疾病であった。現在では、食肉目および翼手目に属する野生動物種が、狂犬病の宿主として考えられている。狂犬病ウイルス変種の同定に関する分子学的研究法の発達のため、食肉目および翼手目における狂犬病の疫学についての理解は大幅に変化した。

8.1 肉食動物における狂犬病の疫学および生態学

8.1.1 アフリカ

野生動物における狂犬病の発生は、アフリカ大陸全体で散発的に報告されているが、野生肉食獣の間で狂犬病が伝播していることを示す確実な証拠は、アフリカ南部からの報告に限られる。アフリカ大陸の場合、狂犬病ウイルスを伝播する動物がイヌであるかマングースであるかを区別することは有用である。イヌ狂犬病の動物間流行にはヨコスジジャッカル(*Canis adustus*)、セグロジャッカル(*C. mesomelas*)、オオミミギツネ(*Otocyon megalotis*)の集団が関与している。また、エチオピアオオカミ(*C. simensis*)やアフリカヤマイヌ(*Lycaon pictus*)のような希少種や絶滅危惧種に指定されているアフリカ原産のイヌ科の動物の中には、イヌからの狂犬病感染によりさらなる絶滅の危機に瀕しているものもある。また、アフリカ南部では、マングース科に属するいくつかの動物種が、マングース関連狂犬病ウイルスの変異株を数種保持することが確認されている。

ナミビアでは、イヌ狂犬病ウイルスの感染により、多くのクードゥー(*Tragelaphus strepsiceros*)が死亡した。アンテロープ類の間では感染性の唾液による直接経口感染が成立していると推測されている。

8.1.2 アジア

アジア大陸における野生動物の狂犬病の発生報告は、イスラエル、ヨルダン川西岸地区およびガザ地区、アラビア半島一部地域、北極・亜北極地帯でのキツネの狂犬病を除いて非常に少ない。南アジアおよび東南アジアでは、マングース、ジャッカル(*C. aureus*)での狂犬病発生が時にみられるが、他の野生動物の狂犬病はまれである。しかし、これらに関しては十分な分析が行われていない。

8.1.3 ヨーロッパ

ヨーロッパではかつて、イヌが媒介する狂犬病が広範に発生していた。20世紀に入り次第に減少したが、その原因は明らかでない。第二次世界大戦開始とともに、東欧で新たな狂犬病の動物間流行がみられた。近年の西欧で発生した動物間流行は、疫学的分析、実験室内解析およびモデル解析を行った結果、アカキツネ(*Vulpes vulpes*)のみに伝播・保持されたものであることが示唆されている。東欧では外部から持ち込まれたタヌキ(*Nyctereutes procyonoides*)が感染環の維持に関与している可能性がある。西欧における狂犬病の動物間拡大については多数の

報告がある⁽⁴⁸⁾。1940年以降ポーランドからドイツへと狂犬病流行前線が移動し、1968年にはフランス、1980年にはイタリアに到達した。初期の流行は約1年ほどで終息し、その後、数ヶ月から2年にわたり発生報告がない期間を経て、何年にもわたり周期的な発生が見られた。発生パターンは地域によって異なるが、狂犬病が新規に発生した地域の場合、感染動物はほぼ必ずキツネである。流行前線は年間25～60kmの速度で波状に広がった。狂犬病が新規に発生した地域での発生密度は、通常きわめて高い(年間1km²あたり最大5件)。発生監視システムが確立している地域では、初期の大流行において狂犬病発症動物のうち60～85%をキツネが占めた。感染拡大の障壁としては大河川、湖、大山脈などの存在が挙げられる。河川に橋がある場合は、狂犬病感染の拡大が多くみられた。特殊な地域では、キツネの淘汰により拡大を阻止できた可能性がある。デンマーク半島は狂犬病の侵入を免れたが、これは半島部におけるキツネの生息数減少計画が功を奏したものと考えられる。狂犬病流行阻止計画を単独で、もしくはキツネ生息数減少計画と組み合わせて行い、キツネの生息密度を一定レベル以下まで減少させることで、キツネ狂犬病のみならず、他種の狂犬病も消滅した(コウモリ狂犬病を除く)。フランスでは10年(1986-1995年)にわたり、キツネ生息数減少計画が実施されたが、この計画のみでは、狂犬病の流行阻止はできないことが明らかとなった。

狂犬病経口ワクチン投与によって、キツネ集団の一定割合が免疫された地域では、動物間流行前線の進行が停止した。しかし、イタリア北部やフランス中部では狂犬病流行阻止策を特に実施せずに、前線の進行は同様に停止した。

狂犬病は、キツネ以外のさまざまな種においても、それぞれ異なる発症頻度で検出されている。通常、他動物種の狂犬病発生はキツネ狂犬病の発生と距離的にも時期的にも近接しているが、同じ動物種の狂犬病発生の場合は、互いに離れていることが多い。特定種における狂犬病の発生は、狂犬病への感受性及び狂犬病の可能性のある動物と接触する確率による。ノロジカ、ウシ、およびその他の反芻動物などは、動けなくなったキツネをかぎまわったり攻撃したりするため、統計上他の動物と比べて狂犬病発生数が多い。

8.1.4 北 米

かつて大流行したイヌの狂犬病は、カナダと米国では20世紀中盤に入って制圧され、現在はメキシコでも制圧が進められている。イヌ狂犬病の消滅と同時に野生動物における狂犬病の感染環が次第に顕著となっている。カナダでは、アカキツネ(*V. vulpes*)が最も重要な媒介動物である。米国では、シマスカンク(*Mephitis mephitis*)が大平原地帯やカリフォルニア州における主な宿主であり、アライグマ(*Procyon lotor*)が大西洋沿岸からアパラチア山脈にかけての地域で主な宿主となっている。またテキサス州を中心にハイロギツネ(*Urocyon cinereoargenteus*)が関与するほか、メキシコではスカンクの数種(*Spilogale sp.*)が野生の媒介動物として認識されつつある。さらにテキサス州ではコヨーテ(*C. latrans*)がイヌ狂犬病ウイルスを媒介している。上記の野生動物は、一ないし数種類の狂犬病ウイルス変異株を保持している。

北米ではヨーロッパ同様、20世紀の中盤にアカキツネ狂犬病が大流行した。キツネ狂犬病は主に北から南へ、カナダの南東部や米国の北東部へと広がった。北米とヨーロッパに生息するキツネにみられる狂犬病ウイルスは異なるが、両ウイルスともにゲノムの系統発生的分析では「コスモポリタン分枝」に属する。ヨーロッパ同様、20世紀末にかけて、キツネに対して経口免疫を実施した結果、多くの地域でキツネ狂犬病は撲滅された。キツネ狂犬病が大陸北部で範囲を拡大していた時期に、大陸南部や米フロリダ州では異なる狂犬病ウイルス変異株がアライグマ集団に感染し、隣接する州へと広がった。このウイルスは1970年代にアライグマが大西洋側中部地域に移植され、そこから南北へ広がった。アライグマから他の野生動物や家畜への狂犬病ウイルス感染は、さまざまな地域で頻繁に起こっている。

8.1.5 南 米

南米ではいくつかの地域で陸生野生動物における狂犬病発生例が報告されているが、発生監視システムが不十分であるため、疫学的分析ができないことが多い。しかし、さまざまな種から分離したウイ

ルスのゲノムを対象とした分子学的研究により、マーモセット (*Callithrix sp.*)、カニクイヌ (*Cerdocyon sp.*) など複数の異なる陸生野生動物が宿主である可能性が強く示唆されている。

8.1.6 カリブ海諸国

カリブ海諸国の多くでは 19 世紀後半に、齧歯類の駆除を目的として南アジアからジャワマングース (*Herpestes auropunctatus*) が移植された。1950 年代に、ジャワマングースが狂犬病の主な伝播宿主であることが判明した。マングース狂犬病は、現在キューバおよびドミニカ共和国で報告されている。

8.1.7 ユーラシア大陸・北米大陸の北極・亜北極地帯

北極・亜北極地帯では、ホッキョクギツネ (*Alopex lagopus*) と飼いイヌがアカギツネとともに北極狂犬病 (いわゆる polar madness) の伝播に関与しているものと思われる。しかし、この地域では人口がきわめて少なく、発生監視システムが不十分であるため、その疫学は十分に理解されていない。これらの「北極宿主」は、20 世紀後半に北米およびヨーロッパで見られたアカギツネにおける狂犬病流行の発端であったと推測されている。

8.2 コウモリ狂犬病

複数の大陸でコウモリからリッサウイルスが検出されており、コウモリは、現在までにその特性が解明されている 7 種類のリッサウイルス遺伝子型のうち、6 種類の伝播宿主であることが認められている (2.2 節参照)。翼手目は、食肉目の狂犬病宿主とはかなり異なる生活上の特徴を有する。翼手目は小型で、寿命が長く、固有の生息数増加率が低く、種々のコウモリが、相互に異なる明確な生態学的位置を占めている。そのため、コウモリに感染するリッサウイルスの性質は、食肉目に狂犬病を引き起こすウイルスとは異なっているはずである。上記は、コウモリ集団におけるコウモリ狂犬病が生物学的・疫学的に十分研究されていないため、仮説にとどまっている。

8.2.1 アフリカ、オーストラリア、ユーラシア大陸におけるリッサウイルス

アフリカコウモリから分離されたリッサウイルスは、遺伝子型 2 および 4 に属する。一方、ヨーロッパのコウモリから分離されたリッサウイルスは、遺伝子型 5 および 6 に属する。

ラゴスコウモリウイルス (LBV) (遺伝子型 2) はアフリカに生息する大型の食果コウモリ (*Megachiroptera*) を宿主とするウイルスである。1956 年にナイジェリアで *Eidolon helvum* から最初に分離され、その後中央アフリカ共和国、セネガル、南アフリカで他種のコウモリからも分離された。ケンショウコウモリ属のコウモリが多数死亡した動物間流行が南アフリカのナタール地方で観察された。同地では現在も時折 LBV が分離されている。現在まで、ヒトへの感染例は確認されていない。

ドゥベンヘイグウイルス (DUVV) (遺伝子型 4) は 1970 年に南アフリカ共和国トランスバール地方で、食虫コウモリに咬まれ、その 5 週後に狂犬病脳炎で死亡したヒトから初めて分離された。その後 DUVV は南アフリカとジンバブエで、それぞれ別種の食虫コウモリから分離された。

ヨーロッパでは過去 50 年間に、原因不明のコウモリ狂犬病が散発的に発生している。1985 年にはフィンランドで、コウモリの研究者が狂犬病で死亡した。同時期に、デンマークとオランダを中心とする北ヨーロッパの他の地域で、コウライクビワコウモリ (*Eptesicus serotinus*) 間での狂犬病流行が確認された。ヨーロッパでは現在、コウライクビワコウモリに由来する EBLV-1 (遺伝子型 5) と、ホオヒゲコウモリ属 (*Myotis dasycneme*, *M. daubentonii*) からまれに分離される EBLV-2 (遺伝子型 6) の 2 種類のコウモリ狂犬病ウイルスが確認されている。ヨーロッパではコウモリを感染源とするヒト狂犬病の症例が 4 例確認されている。内訳はロシア連邦で 2 例 (1977, 1985 年)、フィンランド (1985 年) で 1 例、スコットランド (2002 年) で最近発生した 1 例である。

1996 年に、新たなリッサウイルスである、ABLV

(遺伝子型 7) がオーストラリア東岸部で、食虫コウモリ(オオコウモリ, *Pteropus alecto*)から分離された。オーストラリアは 1867 年から狂犬病清浄国とされてきた国である。また食虫コウモリから遺伝子型 7 の亜型ウイルスが分離されている。オーストラリアでは ABLV によるヒト狂犬病の死亡例が 2 例確認されている。

ヨーロッパにおいてリッサウイルスの宿主と認められている食虫コウモリの種は、アジアにも分布している。今後、アジアで EBLV 関連ウイルスが発見されることは十分考えられる。同様に、オーストラリアで発見されたリッサウイルスに類似するウイルスが東南アジアで発見されることも想像に難くない。現在まで、そのようなウイルスは分離されていない。

8.2.2 南北アメリカ大陸における食虫コウモリ狂犬病

現在のところ、南北アメリカ大陸に見られるコウモリ狂犬病ウイルスはすべて、遺伝子型 1 に分類されている。同大陸では、遺伝子型 1 であっても遺伝子的・抗原的に区別される変異株が数多く存在し、それぞれが異なる種のコウモリ間で伝播されている。単一種のコウモリに複数の変異ウイルス株が見られるほか、同じ地域に複数の変異ウイルス株が分布する。陸生動物への感染がしばしば観察されている。北米温帯地域におけるヒト狂犬病の発生は少ないものの、ヒト狂犬病例の約半数がコウモリ狂犬病ウイルスの感染によるものであり、多くはギンイロコウモリ(*Lasiurus noctivagans*)およびアメリカトウブアブラコウモリ(*Pipistrellus subflavus*)が関係していた。

8.2.3 吸血コウモリ狂犬病

吸血コウモリ狂犬病は、カリブ海諸国を含むアメリカ大陸の亜熱帯・熱帯地域では公衆衛生上大きな問題となっている。吸血コウモリ、主にチスイコウモリ(*Desmodus rotundus*)の間で、アメリカ大陸の別のコウモリ狂犬病ウイルス株と近縁の遺伝子型 1 ウイルスの感染環が形成されており、しばしば家畜やヒトが感染を受ける。吸血コウモリに起因するウ

シ麻痺型狂犬病は、畜産業に大きな経済的打撃を与えている。

8.3 齧歯類

北米およびヨーロッパの狂犬病流行地域において、野生および人里に生息する何万もの齧歯類を検査した結果、狂犬病感染個体はごくまれであった。このため、齧歯類は狂犬病の宿主ではないと考えられる。

8.4 特に懸念されている野生動物種

エチオピアのパレマウンテン国立公園に生息するアビシニアジャッカ(*C. simensis*)、アフリカ東部・南部に生息するアフリカワイルドドッグ(*Lycan pictus*)、イスラエルに生息するブランフォードギツネ(*Vulpes cana*)は絶滅危惧種であるが、これらの間で狂犬病が流行した結果、自然保護の観点から懸念が生じた。アビシニアジャッカおよびアフリカワイルドドッグは世界中で最も絶滅の危険が高い食肉目であり、生息数がより多い宿主(飼いイヌなど)からの狂犬病感染がいくつかの動物集団において絶滅の脅威になると考えられる。

オオカミ狂犬病は、北半球のあらゆる地域で観察されており、これらの地域ではオオカミと他の野生動物の狂犬病が同時発生している。オオカミ狂犬病は、特にヒトが関係すると、劇的な事件となることが多い。オオカミは狂犬病への感受性が高く、感染すると容易に死亡する。オオカミは群れをなして常に互いに接しているため、群れの 1 頭が感染すると、多数の死亡につながることもある。しかし、オオカミは縄張り意識が強いため、群れから群れへと感染が広がることは少ない。少なくとも北米では、野生動物の狂犬病の存続にオオカミはあまり寄与していない。調査が行われたすべての事例において、オオカミから検出されたウイルスは、その周辺地域に見られたギツネ狂犬病の発症例と完全に遺伝子構造が一致していた。オオカミ集団において、他の野生動物とは無関係に、単独で狂犬病流行が発生するほどの生息密度・動態を有していない可能性もある。

20 世紀初頭に、アジアから旧ソビエト連邦の西部地域にタヌキ(*Nyctereutes procyonoides*)が移植

された。以来、適応性が高いタヌキは、ヨーロッパ北東部の広い範囲に侵入し、西に向かって生息地域を拡大する傾向をみせている。東欧ではキツネよりも生息密度が高い地域もある。一部のバルト海諸国では近年、タヌキ狂犬病がキツネ狂犬病の発生件数を上回った。タヌキが独自の感染環を形成しているか否かは未だ明らかではない。

8.5 野生食肉目における狂犬病の撲滅

8.5.1 動物生息数の抑制

動物集団内における狂犬病の伝播は、生息密度によって左右される。野生動物の淘汰の目標は、狂犬病の維持に必要な頭数以下に生息密度を下げることである。淘汰の方法としては、狩猟、わな、毒物、ガス室などがある。宿主の淘汰による狂犬病流行阻止効果に関する調査によれば、淘汰のみによって狂犬病撲滅、または狂犬病清浄地域への拡散防止に成功した例はきわめて少ない。食肉目の動物は迫害に強く、多産であるため、食物、水、住み処が得られる環境が加わると、生息数抑制策は失敗に終わることが多い。また大規模な淘汰を実施する場合には、人道的および生態学的な面においても考慮する必要がある。成功率の高い方法として、生息数抑制策と免疫を組み合わせるという方法がある。この方法でカナダでは1999年にアライグマ狂犬病の拡大阻止に成功した。

8.5.2 野生動物の免疫

主な野生動物宿主を集団免疫する方法は、淘汰よりも流行阻止効果が高い可能性があるという考え方が、北米とヨーロッパでそれぞれ独立して現われた。ヨーロッパの人々は、より人道的な狂犬病流行阻止策を導入し、1960年代から70年代にかけて行われた残酷な手段を廃止したいと望んでいた。野生の食肉目をわなで捕らえ、非経口ワクチン接種後に解放するという方法は、ヨーロッパでは急速に行われなくなったが、カナダの一部地域では現在も捕獲-ワクチン投与-解放という方策は行われており、成功を収めている。野生動物に対しては、自らワクチンを接種できるようにしむける方が効果が期待できる

と考えられる。これは、経口ワクチンを主要な宿主動物種を標的とした餌に入れれば可能となる。1960年代前半に、George Baerが、米国に生息するキツネを弱毒生 ERA ウイルスの経口投与によって免疫できることを発見した。この発見は、1970年にヨーロッパで開催されたWHO後援の会議で発表されるまではあまり注目されなかったが、翌71年には公刊され、利用しやすくなった。その後、他の経口狂犬病ワクチンが開発され、ワクチン業界は所有権や特許などを含めた新たな局面を迎えた。これにより経口ワクチンの研究は促進もされ、束縛もされることになった。

1978年に、スイス狂犬病研究チームのリーダーであった故 Franz Steck は、初の野外大規模試験の実施時期が来たとの結論を下した。この結論には、有効性と安全性に関する多数の実験室内および野外研究による膨大な調査結果が得られた後に到達した。5年後にはドイツ、1984年にはイタリア、1985年以降は他のヨーロッパ諸国も加わった。最初の野外大規模試験はスイスのローヌ渓谷で行われた。これは、科学者や政府職員を含む主要な関係者の合意と決断により可能となった。この野外大規模試験が成果をあげたため、以後ヨーロッパ各国、カナダ、米国において同様の決定が促進された。現在、野外で使用されているワクチンの中には、種々の ERA および VRG 由来のワクチンがある (5.2 参照)。

狂犬病ワクチンの経口投与計画は、伝播を抑制するだけの十分な集団免疫 (たとえば、狂犬病の有効再生産率 R_0 が1未満となる) を与えるものでなければならない。必要となる集団免疫レベルに関しては議論が分かれるが、特定の動物種および集団における狂犬病伝播動態に応じて変動することは確かである。

ワクチンの有効性は実験室での試験によって、通常は国際機関の指針^(33, 34)および各国の法規に従って判定する。ただし、野外の標的集団は様々な免疫抑制条件の影響を受けるため、実験室内の試験に用いる動物ほど反応性が高くない可能性がある。餌を食べる動物において、感受性がある標的組織でワクチンが放出されるように餌を設計しなければなら

ない⁽⁴⁹⁾。胃で失活するワクチンは、口腔咽頭粘膜または扁桃の細胞に感染するよう口腔内で放出される必要がある。もしくは餌（またはその構成要素）が胃での消化からワクチンを守り、小腸でワクチンを放出されるようにする必要がある。ワクチンの力価や安定性、また餌からワクチンが効果的に放出されるか否かにより、餌を食べた動物のうち免疫されるものの割合が決定される。標的動物が食べられるように餌を置く場所と時間は、ワクチンが失活する前に餌を食べる動物の割合に影響する。餌散布期間中、標的種が食べる餌は、散布した餌のごく一部にすぎない。競合種に横取りされる割合は餌の特性による。しかし、非常に特化させた餌でも、十分な摂取率が得られるほど魅力的な餌とはならない可能性がある。餌が標的種にとって魅力的である度合いは、生息地ごとに採食動物に与えられた食物の選択肢が異なるので、生息地によって異なる。専門家会議では標的種を「最適採餌動物」と認識しており、これはある種類の餌が特定の地域、特定の季節にしか適さない可能性があることを示唆している。ヨーロッパでは、経口ワクチン投与運動は通常春と秋の年2回実施され、餌を小型航空機またはヘリコプターから散布している。都市近郊では、空中散布のほか、人力による散布も行われ、成功している。

OIE の報告によれば、経口免疫計画が成功した結果、ヨーロッパでは現在7カ国が陸生動物の狂犬病清浄国となっている。フィンランドとオランダは1991年に、イタリアは1997年に、スイスは1998年に、ベルギーとルクセンブルクは2001年に、それぞれ清浄国となった⁽⁵⁰⁾。

8.5.3 経口免疫計画の立案・実施・評価

野生動物に対する経口免疫は、野生の宿主が存在する地域で狂犬病流行阻止および撲滅計画には不可欠な手段となっている。野生動物に対する経口免疫の大規模野外試験の立案・実施・評価に関する基本的な基準は、WHO⁽⁴⁹⁾ならびに欧州委員会⁽⁵⁰⁾によって作成されている。

ワクチンおよび餌の選定

ワクチンの選定では、標的種におけるワクチンの

有効性を考慮すること。野生動物やイヌを経口免疫するためには、遺伝子組み換えワクチン(VRG)や高度弱毒生ワクチン株(SAG2)のような、狂犬病以外に関しても病原性が弱いワクチンを、病原性がより強い弱毒生ワクチンよりも優先する。

野生動物での狂犬病流行阻止計画は、標的種および非標的種の生息数を考慮に入れて、最も効果的な餌散布の方法を選択する。野外大規模試験開始に先立ち、信頼できる発生監視システムと実験室内検査によって、標的種と非標的種における狂犬病発生例に関する疫学情報を入手する。ワクチン投与の前に、標的種の推定生息数を、餌中バイオマーカーの背景とともに入手しておくことが必須である。さらに、非標的種に起こりうる影響について評価することが、特に非標的種が絶滅危惧種の場合はなおさら勧められる。自然界にいる近縁の動物ウイルスの間で遺伝子再構築など、遺伝子組み換えワクチンに発生する可能性のあるまたは予測される有害作用に対処する必要がある。そのため、標的種および非標的種における、ベクターウイルスに近縁の病原体による疾病の有病率や従来知られていない宿主での拡大の有無を監視することが望ましい。

プロジェクトの立案

プロジェクトの立案は餌の散布に先立って行う。また、それに関連した行政機関による活動内容は、政治的および他の要因により、その構成や細部は変化する。立案と組織編制はプロジェクトの成否を左右する。プロジェクトは、包括的な計画に基づくべきである。計画ではプロジェクトの根拠を明確にし、その目的、技術の詳細、予算的要件、協力機関ごとの担当内容を記載する。プロジェクト企画書では、経口狂犬病ワクチンを散布する地区の情報、費用の予測額、期待される効果、実施時期、安全性に関する考察、餌散布後の評価方法、標的動物集団に関する主な情報の記載が必要である。また、国家レベルでのワクチン投与に関する短期的ならびに長期的の方針の詳細も記載する。プロジェクト企画書は関係機関に事前に送付し、検討・評価を受けることが望ましい。要請があれば、WHOは必要な専門家の派遣を支援する。

野外大規模試験の実施が数カ所で可能である場合、

自然の障壁で囲まれている地区、地域社会からの協力や物資輸送上の支援が見込まれる場所を優先する。また、近隣地域での狂犬病発生状況も考慮する。選択する地区は、政府の獣医学・医学関連施設に近接している必要がある。狂犬病流行阻止の効果を確実にするために、ワクチンを散布する地域の面積は、野生動物の縄張りや移動パターン、さらには当該地域の地理的特徴など、地域ごとの生態学的・疫学的属性を考慮して決定する。

実 施

野生動物の経口免疫プロジェクトを実施するにあたっては、餌とワクチンの品質を確保できる輸送手段、十分な量の餌を広い面積に均等に散布するための方法・手順が必要となる。これに加え、以下が必要となる場合もある。

- 地域社会の協力。これは、地域社会への情報提供、運動促進活動、場合によっては餌散布や狂犬病発生動向調査の訓練を実施することによって推進される。
- 経口免疫キャンペーンに対する医師や獣医師の認知度を高めること。これにより、万が一狂犬病ワクチンに曝露した場合も適切な措置を講じることができる。医学・獣医学専門家からなる諮問機関を作る。
- 適切な条件下での標本採取、経口免疫キャンペーンを評価するための検査、餌のバイオマーカーの推定、標的種における血清抗体の測定、継続した狂犬病発生動向調査を可能にするため、訓練を受けた職員および研究設備を確保する。
- 専門家への依頼。プロジェクト実施前、実施期間中、実施後にヒトおよび動物での疫学調査を実施し、関連機関への定期的な報告を依頼する。個々の経口免疫キャンペーンが終了するたびに、その結果を評価することは今後の方針決定に最も重要である。

経口免疫計画の評価

経口ワクチンを用いた野外大規模試験の多くは、餌に入れたバイオマーカー(通常はテトラサイクリン)の標的種における発現の調査、標的種から採取した血清中の狂犬病抗体の検査、計画実施前、実施期間中、実施後における狂犬病発生状況の分析など、

いくつかの評価方法を採用している。

狂犬病発生動向調査は、狂犬病流行阻止計画の立案・実施・評価において大きな役割を担う。経口免疫の実施前であれば、通常は狂犬病発生動向調査で十分である。また、経口免疫実施期間中であっても、特に猟師や野生動物担当職員が野生動物のサンプリングを行っている地域や猟師に適切な報酬を提供することでサンプリングが活発に行われている地域においては、通常発生動向調査で十分である。しかし、経口免疫計画の成功が何度か繰り返されると、発生動向調査の活動性は低下することが経験上明らかになっている。この段階でこそ、狂犬病発生例がないことの確認や狂犬病が残存する地区をただちに特定するなど、綿密な発生動向調査が非常に重要になる。ワクチン散布の影響を監視するためには、動物の検体、特に病気の動物または死亡した動物の検体を採取することが重要である。

経口免疫計画の有効性について監視調査(バイオマーカー検査、血清検査、狂犬病発生率)を行う場合、100km²当り年間少なくとも4頭以上の標的種を検査する必要がある。

専門家会議は、経口免疫実施地域において狂犬病発生動向調査を強化する必要性を強調し、各国政府に上記指針を検討して採用するよう要請する。

経口免疫運動が成功した地域において、狂犬病発生動向調査が積極的に実施されるために、狂犬病清浄地域であることの国際的認証を行う手続きの確立が必要となる。

経口免疫計画における国際協力

狂犬病流行阻止計画の目的を達成するためには、国境地域でのあらゆるレベルでの国家間協力が不可欠である。隣接する国々は互いに、国境地区全体にわたり活動内容を慎重に調整する必要がある。野外大規模試験が国境に及ぶ場合、両国の当該地域の行政官は業務に関する調整を行うべきである。国境地域における狂犬病免疫計画の調整に関してWHOは支援する用意がある。

狂犬病経口免疫は、国内外において新たな疫学的・生態学的問題を生み出す。このため、経口免疫

キャンペーンの立案・実施・評価は国内および国家間レベルで調整を行う必要がある。経口免疫の方針が決定した段階で、隣接諸国に前もって連絡会議を行うべきである。こうした連絡体制は狂犬病が撲滅されるまで定期的な地域会議を通して継続する必要がある。WHO 協力センターならびに他の国際機関の支援を受けることが推奨される。

8.6 コウモリ狂犬病の流行阻止

吸血コウモリが媒介するウシの麻痺型狂犬病は、ウシを免疫することによって発生を予防できる。現在、ベクターであるコウモリ種の狂犬病流行阻止には淘汰が唯一の方法である。これは吸血コウモリに抗凝固剤を投与して行うが、その投与は、コウモリを捕獲して背中に抗凝固剤を直接塗布するか、またはウシにワーファリンを筋肉注射して行う。吸血コウモリ、食果コウモリ、花蜜食コウモリ、食虫コウモリを無差別に殺害するような画一的手法は避けるべきである。

食虫コウモリからヒトへの感染防止策の中には、コウモリから狂犬病の感染を受ける恐れがあるような接触を避けること、曝露された場合は適切な処置を受けること、また病院・学校など注意を要する特定建造物におけるコウモリの営巣を防ぐことなどを一般市民に教育する活動が含まれる。流行地域の居住者には曝露前免疫を検討するべきである。

8.7 その他の公衆衛生対策

上記以外の公衆衛生対策としては、一般に野生動物、特に異常行動を示す動物や病気の動物との直接接触を避けることを教育することが勧められる。コウモリを含めた野生動物に咬まれた者は必ず医師の診察を受ける。食虫コウモリの淘汰は正当性が保証されておらず、多くの国で食虫コウモリは保護対象であるので、淘汰は可能な限り回避するべきである。野生動物の移動は、保護を目的とする場合を除き、禁止もしくは強く反対すべきである。