

動物由来感染症の対応に関する研究

分担研究課題：ヒトの狂犬病の診断・治療法に関する調査研究

研究分担者：菅沼明彦（東京都立駒込病院感染症科医長）

研究要旨：狂犬病は、発症すると有効な治療法がなく、ほぼ全例が死亡することから、狂犬病曝露後発症予防が極めて重要である。曝露後発症予防については、複数の狂犬病ワクチン接種スケジュールが存在するが、今回ザグレブ方式による接種の効果を後方視的に検討した。対象は、海外産ワクチンを用いたザグレブ方式による曝露後発症予防が行われ、帰国後国産ワクチンにて接種を完遂した3例とした。ELISAキットにて、接種完遂後2週間にて抗体を測定したところ、いずれも防御抗体価（0.5IU/mL）を上回っていた。これより、海外にてザグレブ方式が導入された症例について、国産ワクチンによる接種スケジュールの継続が可能であることが示唆されるが、更に症例を蓄積して検討する必要がある。

A. 研究目的：

狂犬病は、中枢神経症状をきたす人獣共通感染症であり、一度発症すると有効な治療法が存在しない。このため狂犬病流行地域において、動物への曝露があった際は、適切な曝露後発症予防が必要となる。曝露後発症予防には、適切な創部の処置、狂犬病ワクチン、抗狂犬病免疫グロブリンが使用される。その接種スケジュールには、複数の方法が知られている。日本も含めて世界的には、WHO（エッセン）方式が広く用いられているが、接種回数及び接種本数を減じたザグレブ方式を実施される例も少なくない。（表1）海外にてザグレブ方式にて狂犬病曝露発症予防を行い、

接種スケジュールの途中で帰国した場合、どのような対応を行うかを明確にした基準は存在していない。また、海外産ワクチン接種後に国産ワクチンによるザグレブ方式に沿ったスケジュールを完遂した場合の効果を検討した検討は皆無である。今回、海外にてザグレブ方式にて狂犬病曝露後発症予防が実施され、引き続き国産ワクチンにて同方法のスケジュールに沿って接種を完了した者への効果を評価した。

B. 研究方法：

狂犬病流行地にて動物曝露歴があり、現地にてザグレブ方式にて狂犬病曝露後発症予防を行い、国産ワクチンにて接種スケジ

ジュールを完遂し、狂犬病抗体測定を希望したものを対象とした。研究は、後方視的に行われ、対象者について、診療録及び接種台帳を基に情報を収集した。狂犬病抗体の測定は、3回目接種終了2週間後に採取した患者の血清検体を、化学及び血清療法研究所に送付し実施された。採取された検体を用いて、一般財団法人化学及血清療法研究所において狂犬病抗体価が測定された。狂犬病抗体価の測定には、Platelia Rabies ELISA(Bio-Rad 社)を用い、防御抗体価は、0.5 EU/mL とした。

当院では、狂犬病曝露後発症予防完遂者に対して、希望者について抗体検査を実施している。今回の対象者については希望されるものについてのみ、採血の必要性、採血採取時の疼痛などを説明した上で、検査を実施している。検査結果を基に追加接種、抗体再検査の必要性を検討することから、患者にも有益と思われた。

C. 研究成果：

対象者は以下の3名であった。いずれも、曝露前に狂犬病ワクチン接種歴は有していなかった。抗狂犬病グロブリンの接種を併用されたものはいなかった。

症例1：19歳女性。X年6月14日-28日まで中国に滞在。6月24日、野犬に左肘を咬まれた。咬傷は、着衣の上からであり、出血は認めなかった。同日、現地の病院を受診し、狂犬病ワクチン(ベロ細胞由来)を2本接種された。7月1日当院を受診し、国

産狂犬病ワクチン(2回目)、破傷風トキソイドを接種した。7月16日に国産狂犬病ワクチンを接種。抗狂犬病抗体の希望あり、7月30日に血清を採取し、抗体価9.3 EU/mLであった。同日、併せて国産狂犬病ワクチンにて追加接種を行った。

症例2：21歳男性。X年8月17日-9月5日までトルコに滞在。8月24日に、野犬の子犬に左足首を咬まれた。咬傷は素肌であり、出血を認めた。8月28日に医療機関を受診し、狂犬病ワクチン(ベロ細胞由来)2本を接種(初回)。9月4日に引き続き現地にて、狂犬病ワクチン(2回目)を接種した。9月5日に、帰国。9月18日に当院を受診。同日国産狂犬病ワクチン(3回目)、破傷風トキソイドを接種。10月3日患者血清を採血。抗体価は、5.3 EU/mLであった。同日、併せて国産狂犬病ワクチンの追加接種を行った。

症例3：69歳女性。X年11月20日-11月27日までインドネシア(バリ島)に滞在し、同年11月20日に野生のサルに前額部を引っかかれた。素肌を直接引っかかれたが、出血は伴っていなかった。同日、医療機関を受診し、狂犬病ワクチン(ベロ細胞由来)2本(初回)、破傷風トキソイドを接種された。11月27日当院を受診し、国産狂犬病ワクチン(2回目)を接種した。12月12日、国産狂犬病ワクチン(3回目)、破傷風トキソイドを接種した。12月26日、狂犬病抗体検査を実施し、3.5 EU/mLであった。同日、併せて国産狂犬病ワクチンの追加接

種を行った。

上記 3 例について、いずれも接種後に重篤な有害事象を認めなかった。表 2 に、3 症例のまとめを示す。

D. 考察：

狂犬病曝露後発症予防として、様々な接種法が存在する。近年アジア地域からの帰国者において、ザグレブ方式により、曝露後発症予防を導入されるケースが少くない。ザグレブ方式は、接種回数及び接種本数が WHO 方式よりも少なく、患者への負担が少ない利点がある。しかしながら、スケジュールの途中で帰国となり、その後の対応については合意されたものがなく、苦慮することが少くない。ザグレブ方式は、近年中国において正式に認可されており、今後更に今回の症例のようなケースに遭遇する可能性が高いと思われる。中国で実施されたザグレブ方式及び WHO 方式による抗体価の推移を観察した研究では、ザグレブ方式でより早期に抗体上昇を認め、接種完了後の抗体価は、両者に差を認めなかったことが示されている¹⁾。

国内における問題として、ザグレブ方式は海外で実施されていることから、必然的に海外産ワクチンと国産ワクチンとの互換性、国産ワクチンとのスケジュールの違いによる効果減弱の懸念が問題となる。WHO 方式による、海外産ワクチン及び海外産ワクチンの互換性については、2002 年に高山らが報告しており、国産ワクチン単独で接種し

た場合と海外産ワクチンで導入された場合のいずれもが、防御抗体価が得られることが示されている²⁾。

今回我々は、海外にてザグレブ方式が実施され、帰国に伴って国産狂犬病ワクチンが実施された 3 例の抗狂犬病抗体を ELISA キットで測定したところ、いずれも防御抗体価とされる 0.5IU/L を大きく上回る抗体価が得られた。元来、狂犬病抗体検査については、中和抗体法が標準であるが、柳澤らの研究によると、本 ELISA キットと、中和抗体には良好な相関関係が認められると報告されており³⁾、簡便に測定できる本法にて測定を行った。今回の 3 症例はいずれも、ザグレブ方式による曝露後免疫を完了した後、抗狂犬病抗体価の低値を懸念して採血と同時に追加接種を行ったが、結果的にはいずれの症例も、追加接種時に十分な抗体上昇を認めており、追加接種は不要であったことが示された。

海外産ワクチンを接種した際に、互換性及び接種スケジュールの相違より、改めて初回より国産ワクチンにて狂犬病曝露後免疫を実施することも可能ではあるが、患者への身体的、経済的負担、及び接種部位における局所反応の増大など懸念などがある。今後も、ザグレブ方式にて狂犬病発症予防を開始された症例について、更に検討されることが望まれる。

E. 結論

今回、海外にてザグレブ方式による狂犬

病曝露後免疫が導入され、スケジュール途中に帰国し、国産ワクチンにて完遂した 3 症例について、後方視的に検討を行った。全例が防御抗体価を上回る抗体価が得られた。少数例の検討であり、今後更に症例を増やして検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特筆すべきことなし

G. 研究発表

1 論文発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(表1) 曝露後発症予防 狂犬病ワクチン接種スケジュール

接種法	接種スケジュール
WHO方式 (エッセン方式)	day0-day3-day7-day14-day30 毎回狂犬病ワクチンを1本ずつ接種 (国産ワクチンは6回目day90日目も指示)
ザグレブ方式	day0-day7-day21 day0狂犬病ワクチン2本接種 day7/day21 狂犬病ワクチン1本接種

(表2) 症例

	渡航先	加害動物	ワクチン	抗体価 (IU/L)
1. 19歳女性	中国	イヌ	初回、2回目 海外産 3回目 国産	9.3
2. 21歳男性	トルコ	イヌ	初回、2回目海 外産 3回目 国産	5.3
3. 69歳女性	インドネシア	サル	初回、海外産 2回目、3回目 国産	3.5

文献

- 1) Huazhang Liu, Guihua Huang, Qing Tang, Jia Li, et al. The immunogenicity and safety of vaccination with purified vero cell rabies vaccine (PVRV) in China under a 2-1-1 regimen. Human Vaccines. 2011; 7: 220-224.
- 2) 高山直秀ら、外国製狂犬病ワクチンに引き続き国産狂犬病ワクチンで狂犬病曝露後発症予防を受けた人々における抗狂犬病抗体価 . 感染症誌 2002 年 pp.882-887
- 3) Yanagisawa N, Takayama N, Nakayama E, et al. Pre-exposure immunization against rabies using Japanese rabies vaccine following the WHO recommended schedule. J Infect Chemother. 2010; 16: 38-41.

