

すなわち、ワクチン接種の前に感染した犬又は猫については、最悪の事態を想定し、ワクチン接種直前に感染すると仮定し、 $t$ は210日と仮定した。潜伏期間の方が待機期間を上回る確率  $P_{NCS}$  は、潜伏期間の確率分布  $\text{Lognormal}(\mu, \sigma)$  の累積確率量をもとに計算した。

$$P_{NCS} = P(IP > T)$$

ここで、 $T=210$  とすると、 $P_{NCS}=0.0059$  が得られた。

待機期間中に感染する犬又は猫が発症しない確率については、待機期間のどの日も感染する確率が同一であるとの前提で各日に感染した場合の発症しない確率の平均として計算した。

$$P_{NCS} = \frac{\sum_{t=1}^T P(IP > t)}{T}$$

ここで  $T=212$  とすると、 $P_{NCS}=0.164$  が得られた。

## B 2. 7. 輸入検査に合格する確率 ( $P_{Cv}$ )

2010年～2013年の4年間で計35836頭の犬及び猫が動物検疫所による検査を受け、そのうち75頭が狂犬病関係の書類の不備で返送されるか、検疫中に衰弱死した(表3.2)。

動物検疫所から入手した情報によれば、狂犬病以外の理由で不合格となった事例(たとえば、家畜伝染病予防法に基づき求められているレプトスピラ病に関する証明書の不備など)はなかったとのことから、狂犬病に関する書類が整備され、狂犬病の症状が認められない場合に合格する確率は100% ( $P_{Cv}=1$ ) とした。

## B 2. 8. コンプライアンス・パラメータ

### B 2. 8. 1. ワクチン接種を受ける確率 ( $P_V$ )

現行制度の下で輸入時に係留検査の免除を受けるためには、輸出国においてワクチン接種を受ける必要がある。動物検疫所から入手したデータによれば、2010年から2013年の4年間に輸入された犬及び猫35490頭全頭がワクチン接種を受けたことを示す証明書が添付されていた(表3.2)。したがって、ベースラインモデルでは、日本に動物検疫所を通じて輸入されるすべての犬/猫がワクチン接種を受ける ( $P_V=1$ ) と仮定した。

### B 2. 8. 2. 血液検査(抗体検査)を受ける確率 ( $P_{ST}$ )

現行制度の下で輸入時に係留検査の免除を受けるためには、輸出国においてワクチン接種とともに、抗体検査を受ける必要がある。動物検疫所から入手したデータによれば、2010年から2013年の4年間に輸入された犬及び猫35490頭全頭が抗体検査を受けたことを示す証明書が添付されていた(表3.2)。したがって、ベースラインモデルでは、日本に動物検疫所を通じて輸入されるすべての犬/猫が抗体検査を受ける ( $P_{ST}=1$ ) と仮定した。

### B 2. 8. 3. 輸入検査を受ける確率 ( $P_C$ )

日本に輸入される犬・猫は、輸入時に動物検疫所又は米軍による検査を受けることが義務づけられている。旅行者が犬・猫をかばんやポケットに隠したり、国際カーフェリーで車両に隠して輸入検査を受けずに持ち込むことは、訓練された税関職員などの監視の下、起こりにくいと考え、ベースラインモデルでは、日本に輸入されるすべ

ての犬/猫が動物検疫所又は米軍の検査を受ける ( $P_c = 1$ ) と仮定した。

#### B 2. 9. 犬及び猫の年間輸入頭数 ( $N_{aq,s}$ , $N_{usforce,s}$ )

米軍以外による日本への犬・猫の輸入頭数 (2010 年～2013 年) のデータについては、動物検疫所統計から入手した。米軍による輸入頭数 (2010 年～2013 年) については、米軍獣医部から動物検疫所に報告のあった輸入頭数のデータを動物検疫所を通じて入手した。各サブ地域  $s$  からの輸入頭数 ( $N_{aq,s}$ ,  $N_{usforce,s}$ ) については、最悪の場合を想定し、4 年間のうち最も輸入頭数が多かった年の輸入頭数をサブ地域別に集計して推定した (図 3)。

#### B 2. 10. シナリオアナリシス

後述 B 2. 11 のとおり、确实性の分析を行ったほか、コンプライアンスの水準、犬および猫の輸入頭数、輸入国における有病率、ワクチンの防御効果、輸出国における待期間が変化した場合に侵入リスクがどのように変化するかについて検討した (表 3)。

##### B 2. 10. 1. コンプライアンスの水準

輸入されるすべての犬・猫がワクチン接種および抗体検査を受けているか否かについては、書類上でしか確認できない。実際には受けていなくても偽造された証明書が添付され輸入される可能性もある。また、すべての犬・猫が輸入検査を受けているか否かについては確認しようがない。このため、ベースラインモデルでは、これらのコンプライアンスを 100% としたが、十分に遵守されない場合も想定し、遵守率が 100% 未満の場合 (90% および 80% の場合) に侵入リスクがどの程度上昇するかについても検討した。

##### B 2. 10. 2. 犬および猫の輸入頭数の増加

2005 年以降わが国への犬及び猫の輸入頭数 (米軍による輸入を除く) は毎年 10000 頭前後、米軍による輸入頭数は 1700 頭前後で推移している。しかしながら、輸入頭数は将来増加することも考えられることから、輸入頭数が 1.5 倍、2 倍に増加した場合に侵入リスクがどの程度上昇するかを検討した。

##### B 2. 10. 3. 輸出国の有病率

今回のリスク評価でパラメータの 1 つである各サブ地域における狂犬病の有病率については、各国における発生頭数をもとに推定した。しかしながら、これらの発生頭数には未報告のものがあるなど実際の発生頭数より少なく、その結果表有病率が過小評価されている可能性がある。このような過小評価の可能性および将来の世界的な狂犬病の状況の悪化に対応するために、有病率を現行の 5 倍または 10 倍に増加させた場合に侵入リスクがどう変化するかを検討した。

##### B 2. 10. 4. ワクチンの防御効果

今回のリスク評価では、ワクチンの防御効果を推定するのに、先進国のワクチンメーカー 3 社のデータを用いて 2 回接種による防御効果が平均 94.5% という高い値を用いた。しかしながら、途上国では獣医サービスが不十分であり、コスト削減のために高価な輸入ワクチンではなく自国産の低品質のワクチンが使用される可能性がある。途上国における自国産ワクチンを使った免疫実験で抗体陽転率が 10% だったという報告がある (Hu ら, 2008)。ワクチンの防御効果が 90%、80% または 50% に下がった場合に侵入リスクがどの程度上昇するかを検討した。

##### B 2. 10. 5. 輸出国における抗体検査

現行の輸入制度においては輸出国における抗体検査が輸入者にとって大きな負担となっている。そこで抗体検査を廃止した場合に侵入リスクに与える影響について検討した。

## B 2. 10. 6. 輸出国における待機期間

現行の輸入制度においては輸出国における長期間（180日間）の待機が輸入者にとって大きな負担となっている。そこで待機期間を150日、120日、90日、60日、30日または1日に短縮した場合に侵入リスクに与える影響について検討した。

## B 2. 10. 7. 狂犬病の潜伏期間

ベースラインモデルでは、英国獣医研究所（AHVLA, 2010）が英国への狂犬病の侵入リスク評価を行う際に用いた潜伏期間の確率分布  $\text{Lognormal}(34.97, 36.80)$  日を用いた。この潜伏期間は、英国などにおける自然感染および実験感染のデータに基づいている。①感染実験に基づく潜伏期間  $\text{Lognormal}(23.7, 15.0)$ 、②1946年～54年の東京における狂犬病のデータに基づいて推定された潜伏期間  $\text{Lognormal}(27.30, 20.20)$ （唐仁原, 2015）、および③自然感染に基づく潜伏期間  $\text{Lognormal}(39.7, 41.9)$  を用いた場合に侵入リスクに与える影響について検討した。

## B 2. 11. 不確実性の分析

モデルに含まれるパラメータの不確実性を反映させるため、ソフトウェア@Risk（Palisade, Ithaca, New York）Version 6.3 をアッドオンした表計算ソフト Microsoft Excel Version 2013 を用いて、50000回繰り返し計算し、結果の確率分布を求めた。

## C. 研究結果

### C. 1. 1年間に少なくとも1頭の感染動物が侵入する確率（ $P$ ）

表4に各サブ地域、各地域、世界全体からの犬及び猫の輸入により1年間に少なくとも1頭の感染動物が侵入する確率（年間侵入確率）を示した。図4.1に世界全体からの輸入による年間侵入確率を動物検疫所と米軍別に示した。動物検疫所を通じた輸入に伴う年間侵入確率  $R_{aqs, worldwide}$  は、0.0000202（5パーセントイル0.00000503, 95パーセントイル0.0000476）であり、米軍による年間侵入確率は、0.00000662（0.00000533, 0.00000810）であり、全体では0.0000269（0.0000116, 0.0000541）であった。

### C. 2. 狂犬病の侵入間隔（ $Y$ ）

表5に各サブ地域、各地域、世界全体からの犬及び猫の輸入により何年に1回狂犬病が侵入するか（侵入間隔）を示した。図4.2に世界全体からの輸入による侵入間隔を動物検疫所と米軍別に示した。狂犬病の侵入間隔は、動物検疫所を通じて78,199（5パーセントイル20,997, 95パーセントイル198,717）年に1回、米軍による輸入を通じて153,503（123,339, 187,430）年に1回、全体では46,280（18,460, 86,261）年に1回であった。

### C. 3. 1頭の犬又は猫を輸入した場合の感染している確率（ $R$ ）

表6に各サブ地域、各地域、世界全体から1頭の犬及び猫の輸入により狂犬病が侵入する確率を示した。1頭の犬又は猫の輸入による狂犬病の侵入確率は、動物検疫所を通じた場合、 $1.84 \times 10^{-9}$ （5パーセントイル  $9.62 \times 10^{-12}$ , 95パーセントイル  $8.19 \times 10^{-9}$ ）であり、米軍により輸入された場合、 $3.91 \times 10^{-9}$ （ $5.38 \times 10^{-10}$ ,  $3.42 \times 10^{-9}$ ）であり、全体では  $2.14 \times 10^{-9}$ （ $1.55 \times 10^{-11}$ ,  $7.48 \times 10^{-9}$ ）であった。

## C. 4. 感度分析の結果

感度分析の結果を図 4 に示した。最も影響力のある入力変数は、 $P_{V+, Nb}$ ,  $SP_{RFFIT}$ ,  $P_{V+, Rb}$ ,  $P_{V+, Md}$  および  $SP_{FAVN}$  であった。いずれもこれらの変数の不確実性を反映していた。

## C. 5. シナリオアナリシスの結果

### C. 5. 1. コンプライアンスの水準が侵入リスクに与える影響

コンプライアンスの水準が 100%から 90% および 80%に下がった場合の狂犬病の侵入間隔を図 5(a)に示した。コンプライアンスの水準が下がると、侵入間隔は大幅に短縮する(コンプライアンス水準が 100%から 90%に下がると、侵入間隔は 462 年になる)。これは、規則が順守されない場合には待機期間が 1 日となり、感染し潜伏期間にある動物はほとんどが発症することなく日本に到着することが主な原因である。

### C. 5. 2. 犬および猫の輸入頭数の増加が侵入リスクに与える影響

輸入頭数が現状の 2 倍、3 倍、5 倍に増加した場合の狂犬病の侵入間隔をそれぞれ図 5(b)に示した。輸入頭数が 5 倍に増加に増加すると、侵入間隔は 9,212 年に短縮する。

### C. 5. 3. 狂犬病の有病率の上昇が侵入リスクに与える影響

輸出国における狂犬病の有病率が現行の 2 倍、5 倍、10 倍に上昇した場合の狂犬病の侵入間隔を図 5(c)に示した。狂犬病の有病率が仮に 10 倍に上昇すると、侵入間隔は 4716 年に短縮する。

### C. 5. 4. 狂犬病ワクチンの防御効果の低下が侵入リスクに与える影響

ワクチンの防御効果(現行 94.5%)が 90%、80%または 50%に下がった場合の侵入間隔を図 5(d)に示した。ワクチンの防御効果が

50%に下がると、侵入間隔は 6,889 年に短縮する。

### C. 5. 5. 抗体検査の廃止が侵入リスクに与える影響

輸出国における抗体検査を廃止した場合の侵入間隔を図 5(e)に示した。抗体検査を廃止した場合の侵入間隔は 1,939 年に短縮する。

### C. 5. 6. 待機期間の短縮が侵入リスクに与える影響

輸出国における待機期間を 150 日、120 日、90 日、60 日、30 日または 1 日に短縮した場合の侵入間隔を図 5(f)に示した。待機期間を 1 日に短縮すると、侵入間隔は 7,816 年に短縮する。

### C. 5. 7. 異なる潜伏期間が侵入リスクに与える影響

様々な潜伏期間の確率分布、①感染実験に基づく潜伏期間 *Lognormal*(23.7, 15.0)、②1946 年~54 年の東京における狂犬病のデータに基づいて推定された潜伏期間 *Lognormal*(27.30, 20.20) および③自然感染に基づく潜伏期間 *Lognormal*(39.7, 41.9)を用いた場合の侵入間隔を図 5(g)に示した。② *Lognormal*(27.30, 20.20)を用いると、侵入間隔は 62,734 年と拡大した。これは、潜伏期間の短い確率分布を用いることにより待機期間中に発症する確率が増加することか感染動物が輸入される確率が低下するためである。

## D. 考察

### D. 1. 英国獣医研究所(AHVL, 2010)による侵入リスク評価との比較

今回のリスク評価を行うにあたっては、英国獣医研究所が 2010 年に英国への犬又は

猫の輸入に伴う狂犬病の侵入リスクを行うのに開発したモデルを入手し、日本の状況に合うように一部モデルを変更し、リパラメタライズしてリスク評価に使用した。主な相違点は以下のとおりである。

- リスク評価の起点となる有病率  $P_{I*}$  の計算にあたって英国のモデルでは、EU 加盟国、第三国リスト掲載国および非掲載国の 3 地域に分け、さらに各地域を清浄国、年間発生頭数が 5 頭以下の国および 5 頭超の国に分け、最終的に世界の国々を 9 グループわけて、有病率を計算した。わが国の輸入制度では、第三国リストに相当するものはなく、指定地域とその他の地域に分けている。我々のモデルでは、世界を地理的観点から 5 地域 19 サブ地域に分けて、有病率を計算した。
- 有病率を推定するために用いた各国における狂犬病の発生頭数のデータについては、英国のモデルでは 2007～2009 年の 3 年間のデータが用いられたが、我々のモデルでは 2010 年～2013 年のデータを用いた。
- 英国の PETS 制度は輸出国におけるワクチン接種回数を 1 回だけ要求しており、リスク評価モデルもワクチン接種 1 回を前提に構築されていた。わが国現行制度ではワクチン接種が 2 回求められている。このため、パラメータ  $P_{NP}$  をわが国制度を反映させリパラメタライズした。
- 年間侵入リスク、侵入間隔を推定するために用いた犬及び猫の輸入頭数のデータについては、当然のことながら、英国モデルでは英国への輸入頭数が用いられたが、我々のモデルでは日本への輸入頭数を用いた。

英国のリスク評価では PETS 制度の下での侵入間隔は平均 13272 年であるが、わが国では 46,280 年であり、侵入リスクは英国の約 6 分の 1 との結果が得られたが、その主

な原因は日本は英国に比べ輸入頭数が約 4 分の 1 であること、ワクチン接種が 1 回多くワクチンによる防御効果が高いことである。

#### D. 2. 鎌川ら (2009) による侵入リスク評価との比較

鎌川ら (2009 年) は、米国からの犬及び猫の輸入に伴う狂犬病の侵入間隔を 4932 (90%信頼区間 1812～13412) 年と推定した。我々の評価では北米からの犬及び猫の輸入による侵入間隔は 699,000 年であり、リスクは数字上 140 分の 1 となった。この主な原因は、抗体検査の特異度などのパラメータが最近の知見を踏まえ改善されたこと及び待機期間中の感染確率の推定方法をより合理的な方法に変更したことである。

#### D. 3. 動物検疫所を通じた輸入と米軍による輸入との比較

今回のリスク評価では、米軍獣医部による検疫の実態に関する情報を入手できなかったことから、米軍により輸入されている犬及び猫全頭に対して輸入後 180 日間検疫 (ワクチン接種 2 回+抗体測定+180 日間待機よりリスク低減効果が小さい) が適用されていると想定した。その結果、米軍の輸入による侵入リスクは、動物検疫所を通じた輸入による侵入リスクの 3 分の 1 (全体のリスクの 4 分の 1) であり、無視できないことが判明した。米軍により輸入される犬及び猫に対しては、日米地位協定に基づき動物検疫所による検疫と同等の検疫を実施することとされているが、実際にどのような検疫が実施されているのか、コンプライアンスの状況も含めて情報収集を行い、正確なリスク評価を行う必要がある。

#### D. 4. シナリオアナリシスの結果を踏まえた考察

コンプライアンスの水準が 100%から 90%、80%に下がると、侵入リスクが大幅に増大することが判明した。これは、規則が順守されない場合には待機期間が 1 日となり、感染し潜伏期間にある動物はほとんどが発症することなく日本に到着することが主な原因である。輸入される犬又は猫にワクチン接種および抗体検査がなされたことを証明した真正の証明書が添付されていることを確保することが極めて重要であることを示している。また、輸入される犬および猫が動物検疫所や米軍獣医部による輸入検査を免れることがないようにすることも重要である。

また、仮に将来世界における狂犬病の有病率の増加や犬および猫の輸入頭数の増加があっても侵入リスクは非常に低いレベルが維持されることが示された。

輸出国における抗体検査を廃止した場合には侵入リスクは大幅に増加し、一方、待機期間については 120~60 日に短縮しても侵入リスクは依然低いレベルが維持されることが示された。

#### E. 結論

わが国への犬および猫の輸入による狂犬病の侵入リスクは、現在の輸入規則の下で 1 年間に少なくとも 1 頭の感染動物が侵入する確率（年間侵入確率）は、0.0000269（90%信頼区間：0.0000116~0.0000541）であり、侵入間隔は、46,280（90%信頼区間：18,460~86,261）年に 1 回とリスクは極めて低かった。しかしながら、この低いリスクは、規則が順守されていることに大きく依存しており、コンプライアンスの水準が

下がるとリスクは大幅に増大することが判明した。一方、世界における狂犬病の発生が増加したり、わが国への犬・猫の輸入頭数が増加したりしても侵入リスクには大幅には上がらないことが判明した。

#### F. 健康危機情報

なし。

#### G. 研究発表

第 15 回人と動物の共通感染症研究会学術集会（平成 27 年 19 月 31 日）

Preventive Veterinary Medicine（投稿予定）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。

表 1 List of regions and sub-regions of exporting countries included in the model

Region	Sub-region	Country
Africa	Eastern Africa	Burundi, Comoros, Djibouti, Eritrea, Ethiopia, Kenya, Madagascar, Malawi, Mauritius, Mayotte, Mozambique, Réunion, Rwanda, Seychelles, Somalia, South Sudan, Uganda, United Republic of Tanzania, Zambia, Zimbabwe
	Middle Africa	Angola, Cameroon, Central African Republic, Chad, Congo, Democratic Republic of the Congo, Equatorial Guinea, Gabon, Republic of the Congo, São Tomé and Príncipe
	Northern Africa	Algeria, Egypt, Libyan Arab Jamahiriya, Morocco, Sudan, Tunisia, Western Sahara,
	Western Africa	Benin, Burkina Faso, Cape Verde, Côte d'Ivoire, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Liberia, Mali, Mauritania, Niger, Nigeria, Saint Helena, Senegal, Sierra Leone, Togo
	Southern Africa	Botswana, Lesotho, Namibia, South Africa, Swaziland
Asia	Eastern Asia	China, China/Hong Kong SAR, China/Macao SAR, Democratic People's Republic of Korea, Japan, Mongolia, Republic of Korea, Other non-specified areas
	Central Asia	Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan
	Southern Asia	Afghanistan, Bangladesh, Bhutan, India, Iran (Islamic Republic of), Maldives, Nepal, Pakistan, Sri Lanka
	South-Eastern Asia	Brunei Darussalam, Cambodia, Indonesia, Lao People's Democratic Republic, Malaysia, Myanmar, Philippines, Singapore, Thailand, Timor-Leste, Viet Nam
	Western Asia	Armenia, Azerbaijan, Bahrain, Cyprus, Georgia, Iraq, Israel, Jordan, Kuwait, Lebanon, Oman, Qatar, Saudi Arabia, State of Palestine, Syrian Arab Republic, Turkey, United Arab Emirates, Yemen
Europe	Eastern Europe	Belarus, Bulgaria, Czech Republic, Hungary, Poland, Republic of Moldova, Romania, Russian Federation, Slovakia, Ukraine
	Northern Europe	Channel Islands, Denmark, Estonia, Faeroe Islands, Finland, Iceland, Ireland, Isle of Man, Latvia, Lithuania, Norway, Sweden, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
	Southern Europe	Albania, Andorra, Bosnia and Herzegovina, Croatia, Gibraltar, Greece, Holy See, Italy, Malta, Montenegro, Portugal, San Marino, Serbia, Slovenia, Spain, The former Yugoslav Republic of Macedonia
	Western Europe	Austria, Belgium, France, Germany, Liechtenstein, Luxembourg, Monaco, Netherlands, Switzerland
Latin America and Caribbean	Caribbean	Anguilla, Antigua and Barbuda, Aruba, Bahamas, Barbados, British Virgin Islands, Caribbean Netherlands, Cayman Islands, Cuba, Curaçao, Dominica, Dominican Republic, Grenada, Guadeloupe, Haiti, Jamaica, Martinique, Montserrat, Puerto Rico, Saint Kitts and Nevis, Saint Lucia, Saint Vincent and the Grenadines, Sint Maarten (Dutch part), Trinidad and Tobago, Turks and Caicos Islands, United States Virgin Islands
	Central America	Belize, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Mexico, Nicaragua, Panama
	South America	Argentina, Bolivia, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Falkland Islands (Malvinas), French Guiana, Guyana, Paraguay, Peru, Suriname, Uruguay, Venezuela (Bolivarian Rep. of)
North America	Northern America	Bermuda, Canada, Greenland, Saint Pierre and Miquelon, United States of America
Oceania	Australia/New Zealand	Australia, New Zealand
	Melanesia	Fiji, New Caledonia, Papua New Guinea, Solomon Islands, Vanuatu
	Micronesia	Guam, Kiribati, Marshall Islands, Micronesia (Federated States of), Nauru, Northern Mariana Islands, Palau
	Polynesia	American Samoa, Cook Islands, French Polynesia, Niue, Samoa, Tokelau, Tonga, Tuvalu, Wallis and Futuna Islands

表 2 List of parameters input into the model and their values

Parameter	Notation	Input values or formula	Data source
Incubation period	$IP$	Lognormal (35 , 36.8)	Goddard et al., 2010; 2012
Rabies prevalence in each sub-region	$\lambda_s$	$Gamma\left(\left(I_s \times \frac{IP}{365}\right) + 1, 1\right)$	OIEb, 2015 WHO, 2013
Probability that an imported animal is incubating rabies	$P_{I,S}$	$\lambda_s$ divided by estimated companion dog and cat population in sub-region ( $N_{companion,s}$ )	FEDIAF, 2012 OIEb, 2015
Daily probability of an animal becoming infected with rabies	$P'_{I,S}$	$Gamma\left(\frac{I_s}{365} + 1, 1\right) \div N_{companion,s}$	FEDIAF, 2012 OIEb, 2015 WHO, 2013
Probability that the animal becomes infected during waiting period	$P_{I',S}$	$1 - (1 - P'_{I,S})^T$	
Specificity of Fluorescent Antibody Virus Neutralization	$Sp_{FAVN}$	Beta (124.8, 1.1248)	Cliquet et al., 1998
Specificity of Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test	$Sp_{RFFIT}$	Beta (92.97, 5.132)	Cliquet et al., 1998
Probability that an unprotected animal passes the neutralizing antibody titration test	$P_{ST+}$	$1 - \frac{Sp_{FAVN} + Sp_{RFFIT}}{2}$	
Efficacy of Rabisin	$P_{V+,Rb}$	Beta (+1, 107- +1)	Bahloul et al., 2006; Kallel et al., 2006; Minke et al., 2009; Sihvonen et al., 1995
Efficacy of Madivak	$P_{V+,Md}$	Beta (+1, 47- +1)	Sihvonen et al., 1995
Efficacy of Nobivak	$P_{V+,Nb}$	Beta (+1, 15- +1)	Minke et al., 2009
Probability that the animal is not protected against rabies after two-time vaccination	$P_{NP}$	$\frac{(1 - P_{V+,Rb})^2 + (1 - P_{V+,Md})^2 + (1 - P_{V+,Nb})^2}{3}$	
Probability that the infected animal does not show clinical signs upon arrival in Japan	$P_{NCS}$	Pathway 1 and 2: $P(IP > 210)$ Pathway 7 and 8: $\frac{\sum_{t=1}^T P(IP > t)}{T}$ Pathway 13: $P(IP > 181)$ Other non-compliant pathways: $P(IP > 1)$	
Compliance parameters:			
1. Probability that the animal is vaccinated	$P_V$	1	
2. Probability that the animal is serologically tested	$P_{ST}$	1	
3. Probability that the animal is inspected by AQS officer	$P_C$	1	



表 3 List of scenarios that were tested in scenario analysis and the modified parameter values under each scenario

Parameter	Scenario	Value	Comments
Compliance parameters ( $P_V, P_{ST}, P_C$ )	1	100% (baseline)	To assess the effect of reduced compliance. If 100% compliance is not observed, the waiting period is assumed to be 1 day.
	2	99%	
	3	90%	
	4	80%	
Annual number of imports ( $N_{ags}$ )	1	Current level (baseline)	To assess the effect of increased level of importation
	2	Current level x 2	
	3	Current level x 3	
	4	Current level x 5	
Probability that the animal is incubating rabies ( $P$ )	1	Current level (baseline)	To assess the effect of increased number of rabies cases in all exporting countries
	2	Current level x 2	
	3	Current level x 5	
	4	Current level x 10	
Probability that a vaccinated animal is not protected ( $P_{NP}$ )	1	0.046 (baseline)	To assess the effect if vaccines with poor efficacies are used in the exporting country
	2	0.1	
	3	0.2	
	4	0.5	
Probability that an unprotected animal passes serological testing ( $P_{ST+}$ )	1	0.031 (Current regime)	To assess the effect if serological testing is removed from the current import regime
	2	1 (Removal of testing)	
Waiting period in exporting countries	1	180 days (baseline)	To assess the effect if the waiting period is reduced due to policy amendment
	2	150 days	
	3	120 days	
	4	90 days	
	5	60 days	
	6	30 days	
	7	1 day	
Incubation period ( $IP$ )	1	Lognormal (23.7 , 15) (experimental infection)	To assess the effect if a different probability distribution of $IP$ is input into the model
	2	Lognormal (27.3 , 20.2) (Tokyo epidemic)	
	3	Lognormal (35 , 36.8) (baseline)	
	4	Lognormal (39.7 , 41.9) (natural infection or naturally-acquired cases)	

表 4 Annual probability of rabies entry into Japan through importation of dogs and cats ( $P$ ) for each sub-regions and regions

	Region	Sub-region	$P_S$	$P_R$	$P_{AQS,worldwide} / P_{USforce,worldwide}$	$P_{worldwide}$
AQS	Africa	Eastern Africa	5.82E-7 (1.45E-7, 1.37E-6)	3.02E-6 (7.43E-7, 7.12E-6)	2.02E-5 (5.03E-6, 4.76E-5)	2.69E-5 (1.16E-5, 5.41E-5)
		Western Africa	2E-6 (4.94E-7, 4.71E-6)			
		Southern Africa	4.3E-7 (1.06E-7, 1.01E-6)			
	Asia	Eastern Asia	2.51E-6 (6.23E-7, 5.9E-6)	1.16E-5 (2.86E-6, 2.72E-5)		
		Central Asia	2.1E-7 (5.18E-8, 4.96E-7)			
		Southern Asia	2.94E-7 (7.31E-8, 6.9E-7)			
		South-Eastern Asia	5.95E-6 (1.47E-6, 1.4E-5)			
		Western Asia	2.62E-6 (6.48E-7, 6.15E-6)			
	Europe	Eastern Europe	2.2E-6 (5.46E-7, 5.17E-6)	2.54E-6 (6.33E-7, 5.94E-6)		
		Northern Europe	1.96E-7 (4.73E-8, 4.66E-7)			
		Southern Europe	1.26E-7 (3.12E-8, 2.96E-7)			
		Western Europe	2E-8 (4.46E-9, 4.95E-8)			
	Latin America and Caribbean	Caribbean	6.67E-7 (1.67E-7, 1.57E-6)	8.29E-7 (2.07E-7, 1.94E-6)		
		Central America	5.73E-8 (1.41E-8, 1.34E-7)			
South America		1.05E-7 (2.58E-8, 2.46E-7)				
North America	Northern America	2.27E-6 (5.59E-7, 5.35E-6)	2.27E-6 (5.59E-7, 5.35E-6)			
USFJ	Africa	Southern Africa	6.97E-8 (5.38E-8, 8.72E-8)	6.97E-8 (5.38E-8, 8.72E-8)	6.62E-6 (5.33E-6, 8.1E-6)	
	Asia	Eastern Asia	1.41E-7 (1.05E-7, 1.8E-7)	1.06E-6 (8.88E-7, 1.26E-6)		
		South-Eastern Asia	2.62E-7 (2.34E-7, 2.91E-7)			
		Western Asia	6.59E-7 (4.9E-7, 8.48E-7)			
	Europe	Eastern Europe	7.4E-8 (6.66E-8, 8.18E-8)	2.38E-7 (1.71E-7, 3.22E-7)		
		Northern Europe	6.47E-8 (2.2E-8, 1.26E-7)			
		Southern Europe	6.48E-8 (3.81E-8, 9.72E-8)			
		Western Europe	3.42E-8 (3.91E-9, 8.94E-8)			
	Latin America and Caribbean	Caribbean	1.65E-6 (7.74E-7, 2.78E-6)	1.69E-6 (8.17E-7, 2.83E-6)		
		Central America	4.3E-8 (2.67E-8, 6.26E-8)			
	North America	Northern America	3.56E-6 (2.68E-6, 4.55E-6)	3.56E-6 (2.68E-6, 4.55E-6)		

Values are presented in: Mean (5<sup>th</sup> percentile, 95<sup>th</sup> percentile); E-n refers to multiplying by 10<sup>n</sup>. There was no import of dogs or cats into Japan during 2010 to 2013 from the following sub-regions: Middle Africa and Northern Africa (via AQS); Eastern Africa, Middle Africa, Northern Africa Western Africa, Central Asia, Southern Asia and South America (via USFJ). The rabies prevalence is assumed to be zero for the following sub-regions: Australia/New Zealand, Melanesia, Micronesia and Polynesia. The  $P_S$  for all these sub-regions are therefore assumed to be zero.

表 5 Number of years between rabies entry into Japan (Y) for each sub-regions and regions

	Region	Sub-region	$Y_S$	$Y_R$	$Y_{AQS,worldwide} / Y_{USFJ,worldwide}$	$Y_{worldwide}$
AQS	Africa	Eastern Africa	2.72E+6 (7.3E+5, 6.89E+6)	5.26E+5 (1.4E+5, 1.35E+6)	7.82E+4 (2.11E+4, 1.99E+05)	4.63E+4 (1.85E+4, 8.63E+5)
		Western Africa	7.92E+5 (2.12E+5, 2.02E+6)			
		Southern Africa	3.69E+6 (9.86E+5, 9.39E+6)			
	Asia	Eastern Asia	6.32E+5 (1.69E+5, 1.61E+6)	1.37E+5 (3.67E+4, 3.49E+5)		
		Central Asia	7.61E+6 (2.01E+6, 1.93E+7)			
		Southern Asia	5.39E+6 (1.45E+6, 1.37E+7)			
		South-Eastern Asia	2.26E+5 (7.14E+4, 6.77E+5)			
		Western Asia	6.05E+5 (1.62E+5, 1.54E+6)			
	Europe	Eastern Europe	7.22E+5 (1.93E+5, 1.83E+6)	6.24E+5 (1.68E+5, 1.58E+6)		
		Northern Europe	8.2E+6 (2.14E+6, 2.11E+7)			
		Southern Europe	1.26E+7 (3.37E+6, 3.21E+7)			
		Western Europe	8.57E+7 (2.02E+7, 2.24E+8)			
	Latin America and Caribbean	Caribbean	2.39E+6 (6.36E+5, 5.99E+6)	1.91E+6 (5.16E+5, 4.83E+6)		
		Central America	2.78E+7 (7.48E+6, 7.11E+7)			
		South America	1.52E+7 (4.06E+6, 3.87E+7)			
	North America	Northern America	6.99E+5 (1.87E+05, 1.79E+6)	6.99E+5 (1.87E+05, 1.79E+6)		
USFJ	Africa	Southern Africa	1.47E+7 (1.15E+7, 1.86E+7)	1.47E+7 (1.15E+7, 1.86E+7)	1.54E+5 (1.23E+5, 1.87E+5)	
	Asia	Eastern Asia	7.31E+6 (5.56E+6, 9.5E+6)	9.53E+5 (7.96E+5, 1.13E+6)		
		South-Eastern Asia	3.84E+6 (3.44E+6, 4.28E+6)			
		Western Asia	1.56E+6 (1.18E+6, 2.04E+6)			
	Europe	Eastern Europe	1.36E+7 (1.22E+7, 1.5E+7)	4.37E+6 (3.1E+6, 5.84E+6)		
		Northern Europe	2.07E+7 (7.96E+6, 4.55E+7)			
		Southern Europe	1.67E+7 (1.03E+6, 2.62E+7)			
		Western Europe	8.93E+7 (1.12E+7, 2.62E+7)			
	Latin America and Caribbean	Caribbean	7.08E+5 (3.59E+5, 1.29E+6)	6.84E+5 (3.54E+5, 1.22E+06)		
		Central America	2.49E+7 (1.6E+7, 3.75E+7)			
	North America	Northern America	2.88E+5 (2.2E+5, 3.73E+5)	2.88E+5 (2.2E+5, 3.73E+5)		

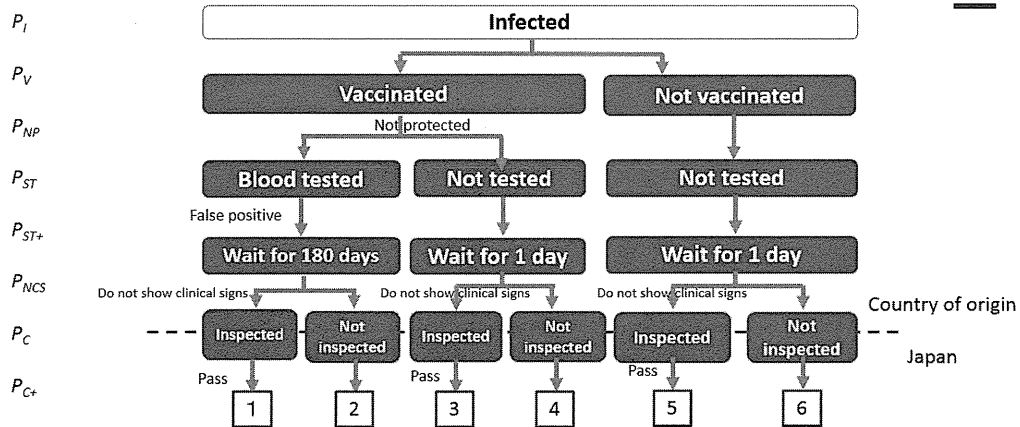
Values are presented in: Mean (5<sup>th</sup> percentile, 95<sup>th</sup> percentile); E+n refers to multiplying by 10<sup>n</sup>. There was no import of dogs or cats into Japan during 2010 to 2013 from the following sub-regions: Middle Africa and Northern Africa (via AQS); Eastern Africa, Middle Africa, Northern Africa Western Africa, Central Asia, Southern Asia and South America (via USFJ). The rabies prevalence is assumed to be zero for the following sub-regions: Australia/New Zealand, Melanesia, Micronesia and Polynesia. The  $Y_S$  for all these sub-regions are therefore assumed to be zero.

表 6 Probability that a rabies-infected animal is imported into Japan ( $R$ ) for each sub-regions and regions

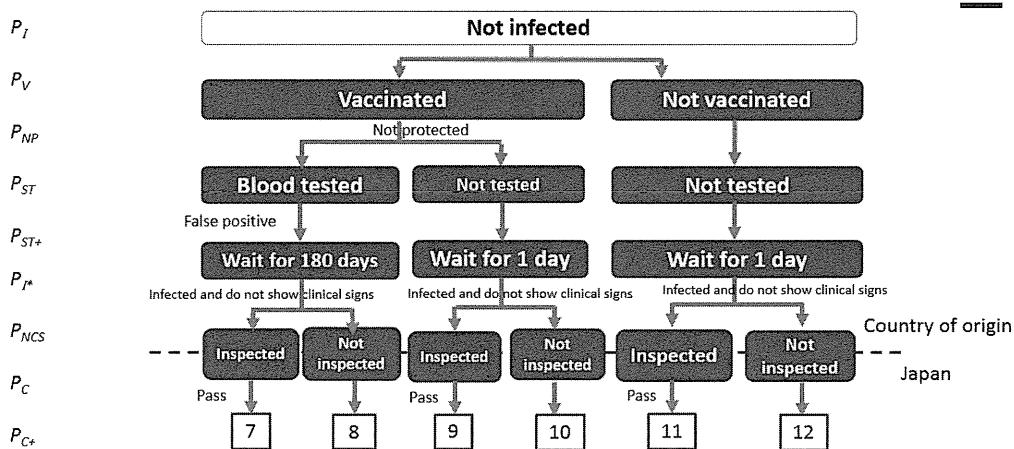
	Region	Sub-region	$R_S$		$R_R$			$R_{Aqs,worldwide} / R_{usforce,worldwide}$			$R_{worldwide}$		
AQS	Africa	Eastern Africa	1.72E-8	(4.37E-9, 4.04E-8)	2.77E-8	(4.6E-9,	4.6E-9)	1.84E-9	(9.62E-12,	8.19E-9)	2.14E-9	(1.55E-11,	7.48E-9)
		Middle Africa	6.48E-7	(1.65E-7, 1.53E-6)									
		Northern Africa	1.59E-8	(4.3E-9, 3.74E-8)									
		Western Africa	4.67E-8	(1.19E-8, 1.1E-7)									
		Southern Africa	1.35E-8	(3.42E-9, 3.17E-8)									
	Asia	Eastern Asia	8.45E-10	(2.15E-10, 1.99E-9)	2.93E-9	(2.39E-10,	1.21E-8)						
		Central Asia	1.75E-8	(4.44E-9, 4.13E-8)									
		Southern Asia	5.09E-9	(1.3E-9, 1.2E-8)									
		South-Eastern Asia	7.32E-9	(1.86E-9, 1.73E-8)									
		Western Asia	3.17E-8	(8.06E-9, 7.47E-8)									
	Europe	Eastern Europe	7.26E-9	(1.85E-9, 1.71E-8)	1.55E-9	(1.27E-11,	8.91E-9)						
		Northern Europe	3.16E-10	(7.92E-11, 7.53E-10)									
		Southern Europe	8.52E-10	(2.16E-10, 2E-09)									
		Western Europe	3.55E-11	(8.02E-12, 8.74E-11)									
	Latin America and Caribbean	Caribbean	9.55E-8	(2.41E-8, 2.25E-7)	5.44E-9	(2.85E-1,	4.89E-9)						
		Central America	1.34E-9	(3.39E-10, 3.16E-9)									
		South America	1.04E-9	(2.63E-10, 2.43E-9)									
	North America	Northern America	4.69E-10	(1.19E-10, 1.11E-9)	4.69E-10	(1.19E-10,	1.11E-9)						
	US Force	Africa	Eastern Africa	8.76E-8	(7.78E-8, 9.78E-8)	6.97E-8	(5.39E-8,	8.72E-8)	3.91E-9	(5.38E-10,	3.42E-9)		
Middle Africa			3.35E-6	(2.61E-6, 4.17E-6)									
Northern Africa			8.36E-8	(5.75E-8, 1.14E-7)									
Western Africa			2.42E-7	(1.84E-7, 3.07E-7)									
Southern Africa			6.97E-8	(5.39E-8, 8.72E-8)									
Asia		Eastern Asia	4.39E-9	(3.29E-9, 5.63E-9)	2.46E-8	(3.38E-9,	1.6E-7)						
		Central Asia	9.79E-8	(5.1E-8, 1.57E-7)									
		Southern Asia	2.63E-8	(2.01E-8, 3.33E-8)									
		South-Eastern Asia	3.74E-8	(3.34E-8, 4.16E-8)									
		Western Asia	1.65E-7	(1.22E-7, 2.12E-7)									
Europe		Eastern Europe	3.7E-8	(3.33E-8, 4.09E-8)	1.65E-9	(5.48E-11,	5.01E-9)						
		Northern Europe	2.02E-9	(6.87E-10, 3.93E-9)									
		Southern Europe	4.63E-9	(2.72E-9, 6.94E-9)									
		Western Europe	3.56E-10	(4.08E-11, 9.32E-10)									
Latin America and Caribbean		Caribbean	5.49E-7	(2.58E-7, 9.27E-7)	1.88E-7	(4.72E-9,	7.59E-7)						
		Central America	7.17E-9	(4.44E-9, 1.04E-8)									
		South America	5.41E-9	(3.93E-9, 7.07E-9)									
North America		Northern America	2.44E-9	(1.84E-9, 3.11E-9)	2.44E-9	(1.84E-9,	3.11E-9)						

Values are presented in: Mean (5<sup>th</sup> percentile, 95<sup>th</sup> percentile); E-n refers to multiplying by 10<sup>-n</sup>. The rabies prevalence is assumed to be zero for the following sub-regions: Australia/New Zealand, Melanesia, Micronesia and Polynesia. The  $R_S$  for all these sub-regions are therefore assumed to be zero.

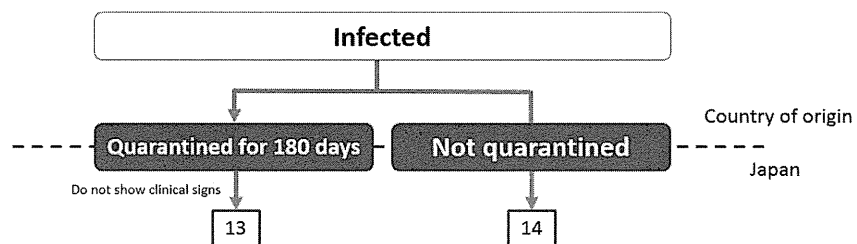
**A**



**B**



**C**

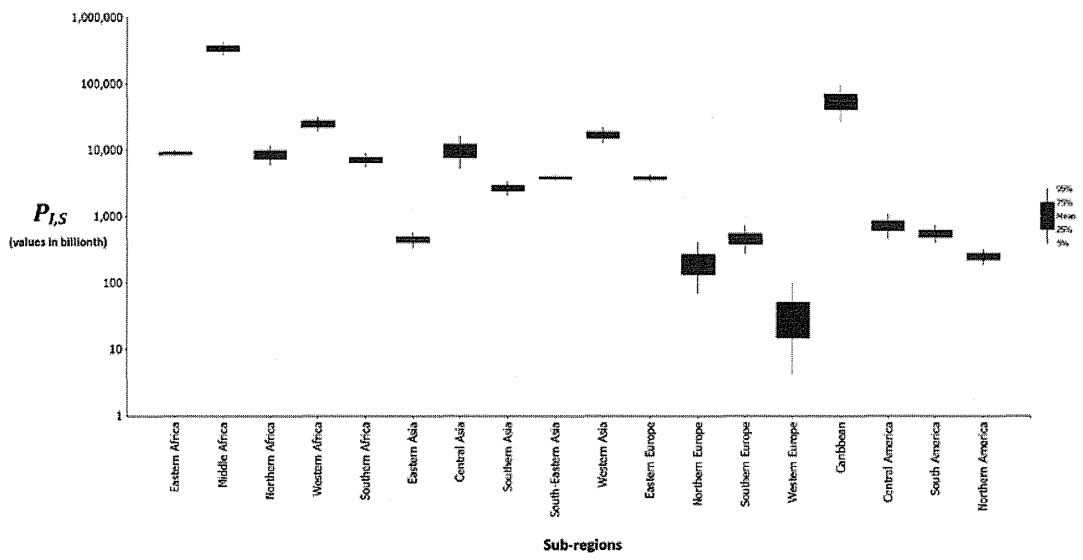


☒ 1 Scenario trees showing the 14 risk pathways of rabies entry into Japan

A: Rabies entry through importation via the AQS assuming the animal is infected before first vaccination

B: Rabies entry through importation via the AQS assuming the animal is infected during the waiting period

C: Rabies entry through importation via the USFJ assuming the animal is infected before the quarantine



☒ 2 Probability that an imported animal is incubating rabies ( $P_{I,S}$ ) for each sub-region. The rabies prevalence is assumed to be zero (hence a zero  $P_{I,S}$ ) for the following sub-regions: Australia/New Zealand, Melanesia, Micronesia and Polynesia.

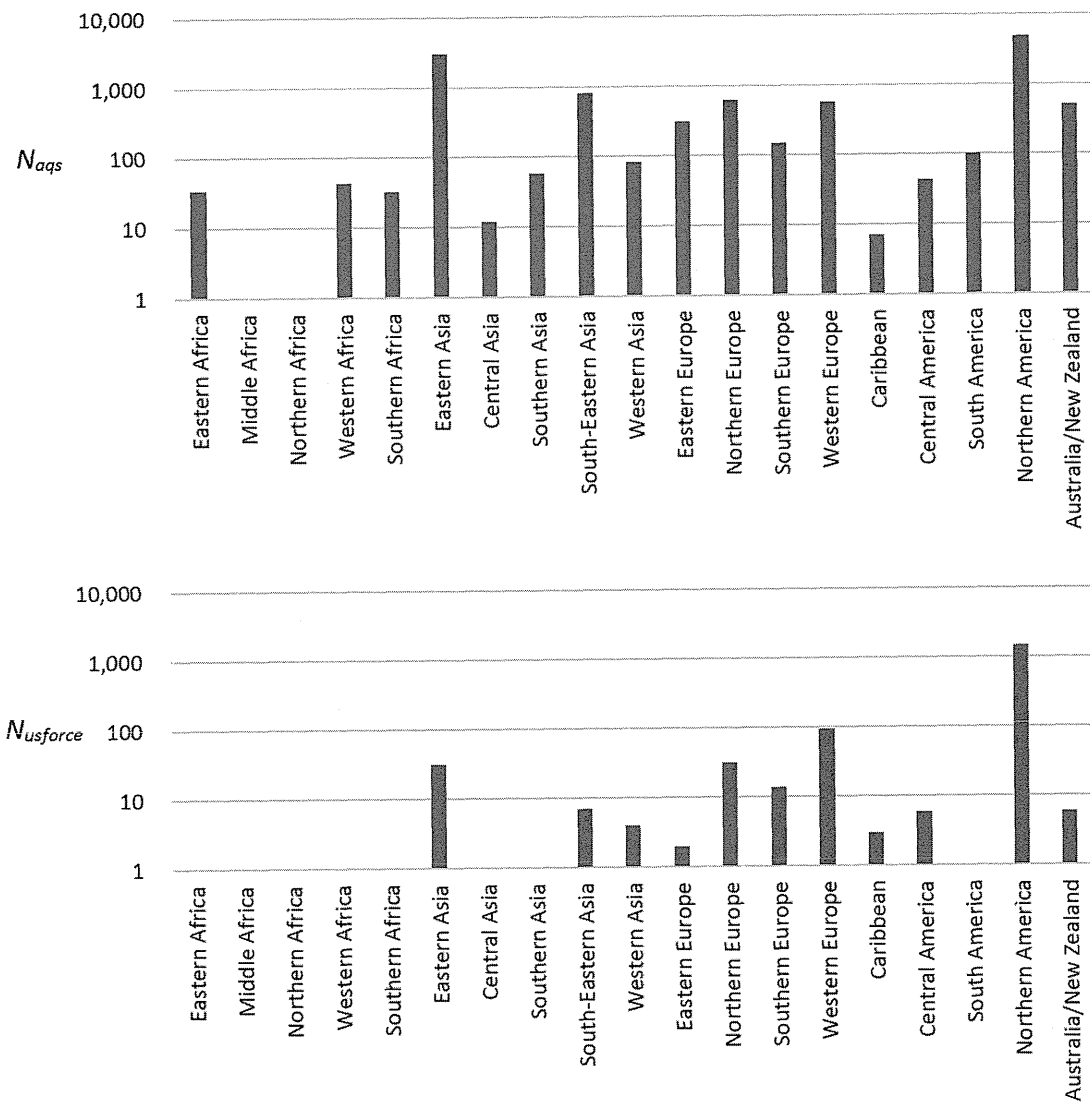
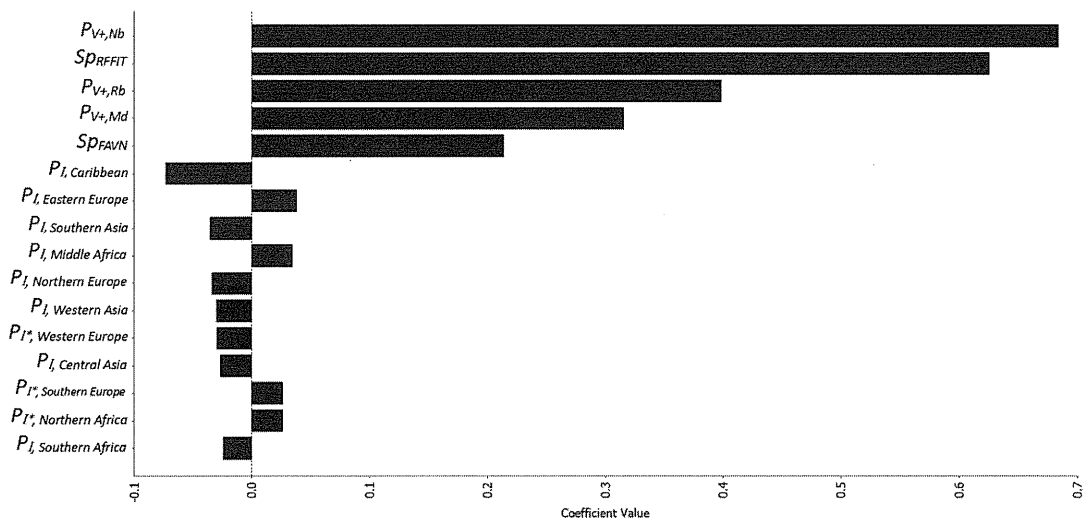
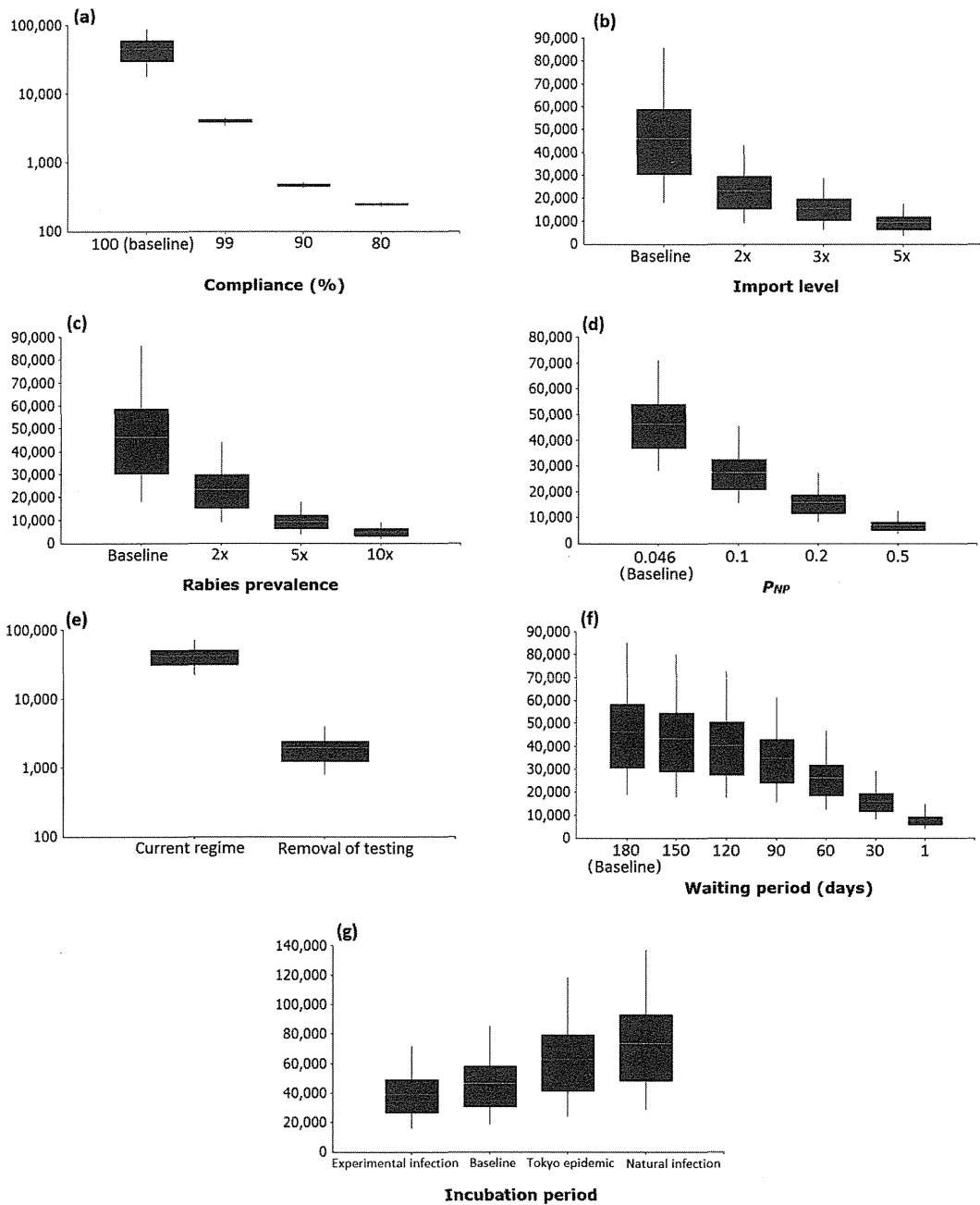


Figure 3 Maximum number of dogs and cats imported to Japan per year during 2010 to 2013 ( $N$ ) through the AQS (above) and USFJ (bottom) for each sub-region included in the model



☒ 4 Tornado graph of sensitivity analysis using Spearman's rank correlation coefficient





☒ 5 Scenario analysis showing the effects of tested scenarios on risk of rabies entry. The Y axes show the values of  $Y_{worldwide}$ . For each box-whisker plot, the width of the box indicates the inter-quartile range; the white line indicates the mean; the ends of the whiskers indicates the 5th percentile and the 95th percentile respectively.

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
分担研究報告書

1948～1954年の東京における狂犬病流行のデータを用いた狂犬病潜伏期間の  
確率分布の推定

研究分担者 杉浦 勝明 東京大学大学院農学生命科学研究科教授  
研究協力者 唐仁原景昭 NPO 法人いきいき畜産千葉サポートセンター  
柿谷 樹 東京大学大学院農学生命科学研究科  
ナイジェル・クワン 東京大学大学院農学生命科学研究科

研究要旨 1948～1954年の東京における狂犬病流行のデータを用いて狂犬病潜伏期間の確率分布の推定を行った。最尤法を用いて対数正規分布、ガンマ分布およびワイブル分布を当てはめたところ、平均値は用いた分布により 27.3～28.56 日であった。対数正規分布を当てはめた場合の平均値が最も小さく、ワイブル分布の平均値が最も大きかった。AIC 値から最も妥当性の高い確率分布は、対数正規分布であり、平均値 27.30（95%信頼区間：23.26～31.55）日で標準偏差は 20.20（15.27～26.31）日であった。

#### A. 研究目的

狂犬病の潜伏期間は、ウイルス株、宿主の動物種、ウイルスの侵入部位（暴露部位）、侵入したウイルス量、宿主の免疫状態により異なる。現在までに、感染実験および自然感染例のデータをもとに、いくつかの確率分布が推定されているが、動物が最初にウイルスに暴露された日が不明であることが多いことから、正確な確率分布の推定は困難である。本研究では、1948～1954年の東京における狂犬病流行のデータを用いて狂犬病潜伏期間の確率分布の推定を行った。

#### B. 研究方法

1948～1954年の東京における狂犬病流行時に当時の東京都公衆衛生研究所に持ち込まれた検体を検査した結果、884頭の狂犬

病が確認された。これらのうち狂犬病への暴露日が記載された書類が添付されていた98頭のデータ（表1）を用いて、潜伏期間の確率分布の推定を行った。推定にあたっては、最尤法を用いて対数正規分布、ガンマ分布およびワイブル分布を当てはめ、AIC値により妥当性の検討を行った。

#### C. 研究結果

当てはめを試みた3つの確率分布のパラメータ推定値を表2に示した。中央値は分布により異なり、対数正規分布が最も短く、ガンマ分布が最も長く、21.94～23.96日であった。AIC値が最も小さかったのは、対数正規分布であり、平均値 27.30（95%信頼区間：23.26～31.55）日で標準偏差は 20.20（15.27～26.31）日であった。サンプルサイズが 98 と小さかったを反映し、

各パラメータ推定値の 95%信頼区間は幅広となった。

図 1 は推定された潜伏期間の確率密度曲線および実際に観察された感染動物の潜伏期間の度数分布を示している。最も良い AIC 値を示した対数正規分布が当てはまりがよいことが視覚的にも見て取れる。

#### D. 考察

本研究により推定された狂犬病の潜伏期間の確率分布 Lognormal (27.30, 20.20) は、英国への狂犬病の侵入リスク評価で用いられた潜伏期間 Lognormal (35.0, 36.8) より短い。一方、タンザニアでの流行データをもとに Hampson ら (2009 年) により推定された潜伏期間より長い。

狂犬病の潜伏期間は、ウイルス株、宿主の動物種、ウイルスの侵入部位（暴露部位）、侵入したウイルス量、宿主の免疫状態などの要因により異なるとされる。今回の研究に用いたデータについて、これらの要因に関するデータは入手できなかったが、戦後まもない時期の犬や猫の栄養状態は不十分であり、免疫状態も必ずしも良好でなかったと推定され、その結果、潜伏期間が通常より短いものが多かったことが考えられる。

#### E. 結論

60 年以上前の日本での狂犬病流行データをもとに潜伏期間の確率分布が得られた。狂犬病の潜伏期間に関する情報は、侵入リスク評価やリスク管理措置の検討に有用であり、我が国への侵入リスク評価において

も重要な入力変数の 1 つとして用いることができる。

#### F. 健康危機情報

なし。

#### G. 研究発表

Preventive Veterinary Medicine 第 123 巻 102～105 ページに掲載済み。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。

表 1 Age distributions of dogs and cats (by ownership and gender) used for estimation of incubation period

Species	Gender/ownership		n	Age distribution (years)						Mean*
				0<1	1<2	2<3	3<4	4=<	Unknown	
Dog	Owned	Owned	86	52	17	9	6	1	1	1.2
	or stray	Stray	6	3	3	0	0	0	0	1.0
	Gender	Male	58	40	10	4	2	1	1	1.0
		Female	34	15	10	5	4	0	0	1.4
Subtotal			92	55	20	9	6	1	1	1.2
Cat	Gender	Male	2	1	0	0	0	0	1	6.0
		Female	4	0	1	1	1	1	0	3.0
	Subtotal		6	1	1	1	1	1	1	4.5
Total			98	56	21	10	7	2	2	1.3

Source: Ueki, H. (2007)

\*: The mean age was calculated assuming that all animals within the bands 0<1, 1<2, 2<3 and 3<4 were aged 0.5, 1.5, 2.5 and 3.5 respectively. Animals of unknown age were ignored.

表 2 Estimates of the parameters of incubation period for rabies of dogs and cats combined

	Shape (95%CI)		Scale (95%CI)		mean	mode	median	AIC*
Lognormal	3.09	(2.98 -3.19)	0.66	(0.59-0.73)	27.30	14.18	21.94	806.4
Gamma	2.15	(1.69 -2.87)	13.11	(9.41-17.08)	28.18	15.08	23.96	827.6
Weibull	1.34	(1.16-1.59)	31.09	(26.15-36.00)	28.56	11.09	23.64	839.9

\* AIC=Akaike's Information Criterion