

合、現行のワクチン接種率 51.8%と比較して発生一頭当たり費用対効果が 359.4 万円割安であった。平時のワクチン接種を実施しない場合増分費用対効果比は、疫学調査での検出率を 80%に改善した場合 220.6 万円/頭、一日当たり放浪犬捕獲頭数を 20 頭に改善した場合 7.4 万円/頭、ワクチン接種能力を 200 頭に向上した場合 535.1 万円/頭であった。

以上から、現在のわが国での狂犬病拡散リスクは低く、発生時の対策は有効性が高いことが検証できた。費用対効果が高い対策は放浪犬捕獲能力の向上であった。平時のワクチン接種をしない場合でも大規模な狂犬病の流行は起こりにくく、発生時の対策のみを対象とした費用対効果は大幅に割安になることが分かった。ただし、ワクチン接種の費用対効果はわが国への侵入リスクとセットで計算しなければならない。本研究で定量化出来たリスクと経済性の指標は、今後狂犬病対策の検討に有用であると考えられる。

## A. 研究目的

わが国における狂犬病対策の検討には、二段階のリスク評価が必要である。それらはすなわち、海外の狂犬病発生国からの感染動物の侵入と、侵入した場合の拡散についてである。本研究ではリスクを考える上で最も重要な犬のみを扱うこととし、本分担研究班では上記二段階のうち、狂犬病感染犬がわが国内に上陸し、検疫で摘発されずに、または一つの仮定として検疫を通らずに市中に侵入し、そこで狂犬病を発生した場合に、飼育犬および放浪犬に感染拡大させるリスクを評価することを目的とした。また、狂犬病予防法で規定されている狂犬病発生時および平時の対策について、その効果を発生頭数の減少と費用対効果の面から経済的に検証することも目的とした。

平成 26 年度の報告では、個体ベースモデルによる数理モデルのフレームは完成していたが、現在のわが国の犬飼育条件に合わせたリスク評価にはなっていなかった。このため本年度は、モデルのフレームを改良し、現在の飼育方法を再現し、また対策による発生の変化を再現した。

## B. 研究方法

### 1. 狂犬病拡散モデルフレーム

#### 1. 1. 基礎フレーム

モデルフレームは、グラスゴー大学 Dr. Sunny Townsend がバリ島の狂犬病研究で作成した個体ベースモデルを基礎としている。本モデルは 1 km ごとに緯線経線軸に沿ってグリッドを走らせ仕切られた「セル」を固有の地理的代表地点とする空間数理モデルである。図 1 に北海道の形が認識できる csv ファイルを示す。各セルには人口密度や犬のワクチン接種率など、実際モデル化する地域の市町村情報が付与されている。本研究における解析、シミュレーションは全て統計ソフト R で行われた。

狂犬病発生拡大様式の再現方法は以下のとおりである。まず  $n$  次症例（犬）の発生であるが、各  $n-1$  次症例が発生すると、それぞれ基本再生産数  $R_0$ （感受性個体群に一頭の感染犬が侵入した場合に発生する感染犬の数）を平均とした負の二項分布に基づいて、 $n-1$  次症例により感染を受けた犬の数を推計学的に決定する（図 2）。咬傷から感染、発症への各段階はモデル化せず、その代わりに一次症例から二次症例発生まで

の時間（世代間隔）を用いて  $n-1$  次症例の発生から  $n$  次症例発生までの時間をモデル化した。世代間隔には指数関数を用いた。 $n$  次症例の地理的配置は、昨年度報告書で説明した人口密度依存性の距離カーネルに従って、選択確率の最も高いセルに決定した。

## 1. 2. 現在のわが国の飼育状況に準じたモデルの改良

本年度上記モデルを改良した部分は、現在のわが国の犬の飼育状況に合せた  $R_0$  を推定したところである。

Townsend らが使用したのは、同じくグラスゴー大学の Hampson らによるタンザニアでの調査をもとにした  $R_0$  である。しかしわが国における狂犬病リスク評価には、わが国固有の情報をもとにすべきと考えられたため、昨年度報告したとおり、大正時代の大阪における狂犬病流行データに基づいて推定した  $R_{0T}$  (2.8, 95%CI: 2.5 – 3.0) を基礎とし、以下の方法で現在の状況に合せ調整した。

大正時代の  $R_0$ ,  $R_{0T}$  は以下のとおり有効接触率（一定時間当たりの感染を成立させる接触が起こる率） $\beta$  と感染性期間  $D$  で表せる。

$$R_{0T} = \beta \times D \quad \dots \text{式①}$$

さらに有効接触率  $\beta$  は以下のように記述することが出来る。

$$R_{0T} = p_{Eff} \times C_T \times D \quad \dots \text{式②}$$

ここで  $p_{Eff}$  は接触した場合に感染が成立する確率で、 $C_T$  は大正期大阪での一定時間当たり粗接触率。昨年度報告した黒澤らの

研究では大正期大阪での狂犬病流行は人口密度依存性であったため、本研究では犬は人と暮らす習性があることを考慮し、犬の狂犬病発生リスクは任意の一時点に外にいる犬の地理的密度に依存すると仮定する。  
すなわち、

$$C_T = k \times dens_T \quad \dots \text{式③}$$

ここで、 $k$  は係数、 $dens_T$  は大正時代大阪における犬個体密度。よって式④のとおり、式②に式③を代入できる。

$$R_{0T} = p_{Eff} \times k \times dens_T \times D \quad \dots \text{式④}$$

ここで、数的情報の消費を避けるためそれぞれのパラメータを解かず、以下のように  $A$  を置いて整理する。

$$A = p_{Eff} \times k \times D = R_{0T} / dens_T \quad \dots \text{式⑤}$$

よって  $R_{0T}$  は以下のように表すことが出来る、

$$R_{0T} = A \times dens_T \quad \dots \text{式⑥}$$

$A$  はワクチン接種がない状況に於いては狂犬病に特有で状況によって変わることがないと仮定されるため、現代の任意の市町村  $i$  におけるワクチン接種率を考慮しない基本再生産数  $R_{0i}$  は、以下のように大正時代の情報から推定される  $A$  と、現代の情報から計算する任意の市町村  $i$  における犬の個体密度  $dens_i$  によって算出することが出来る。

$$R_{0i} = A \times dens_i \quad \dots \text{式⑦}$$

さて、 $dens_i$ は単なる一定面積当たりの犬の頭数ではなく、狂犬病発症犬が市中で咬傷または唾液による接触により他の犬に感染させるリスクについて考える場合、任意の一時点に屋外にいる犬についてのみ考慮しなければならない。このため日本ペットフード協会の調査公表物を参考に、犬を以下の5つのカテゴリーに分けた：(イ)常に室内におり、モデル上無視する犬、(ロ)散歩の時だけ屋外に出る犬、(ハ)内外半々、(ニ)常に屋外で飼育、(ホ)放浪犬。各市町村の飼育頭数は北海道ならびに茨城県庁から提供を受けた。また放浪犬数は両道県から提供を受け、構成市町村に面積に比例して分配した。イ、ハ、ニの頭数は、日本ペットフード協会の調査結果の割合に従い整数として分配した。ロについて、任意の一時点に屋外にいる頭数は、公表論文 (Oka et al., 2012. Prevalence and correlates of dog walking among Japanese dog owners. J. Physic. Activ. Health 9: 786-793) にある一日当たり平均散歩時間をもとにベータ二項混合分布を用いてモデル化した ( $N_{out}$ と置く)。すなわち、任意の一時点に、任意の市町村  $i$  の屋外にいる犬の密度  $dens_i$  は以下のとおりモデル化出来る。

$$dens_i = (N_{out} + \text{ハ}_i + \text{ニ}_i + \text{ホ}_i) / \text{市町村 } i \text{ の面積}$$

最後に、現行のワクチン接種率による  $R_{0i}$  の補正は次のとおり実施した。ワクチン接種による影響を受けるのは、発症犬との接触があった場合に感染が成立する確率  $P_{Eff}$  である。 $P_{Eff}$  は、ワクチン接種率  $V_c$  の集団免疫により  $(1 - V_c)$  分減少する。このため、

任意の市町村  $i$  における現行のワクチン接種率を考慮した基本再生産数  $R_{0vi}$  は、以下のとおり表される。

$$R_{0vi} = R_{0i} \times (1 - V_c) \quad \dots \text{式⑧}$$

## 2. 狂犬病発生時対策評価

### 2. 1. ベースラインの考え方

本研究での評価する対策は以下の4項目とする；(1)まん延防止対策開始までの時間、(2)疫学調査による接触犬(未発症感染犬)の繫留、(3)放浪犬捕獲、(4)飼育犬への緊急ワクチン接種。ベースラインとして、狂犬病清浄化達成後約60年が経過したわが国では、犬が狂犬病を発症した際に、家庭もしくは一時診療施設で見過ごされ、初動対応に成功しないことを想定した。そもそも初動対応が適切であれば、二次症例は発生しないと考える。評価する全ての対策は、発生場所から5km以内で取られることを想定した。対策1については初発の発生から30日後に対策2~4を開始、対策2は接触犬の検出力が50%、対策3は一日当たり10頭捕獲、対策4については一日当たり100頭の飼育犬にワクチン接種することを想定した。

狂犬病を発症した犬に咬傷を受け人が感染、発症した場合、致死率はほぼ100%とされている。このため過去の狂犬による人の咬傷数は昭和4年から29年にかけての東京における新聞報道から、犬の狂犬病発生は東京都と周辺県の狂犬病告示から情報を収集し、一頭の狂犬による人の平均咬傷被害者数を負の二項分布を用いて計算した。

### 2. 2. 狂犬病対策の有効性評価

評価は、北海道では推定発生頭数が少ないため、茨城県を対象とした。上記対策1については発生後90日経過してから対策を開始、対策2については事前に疫学調査訓練を実施することで検出力を80%に向上、対策3については発生道県内あるいは他県からの応援・増員、あるいは訓練により、捕獲能力を一日当たり20頭に向上、対策4については、獣医師会等を通して他地域から獣医師を投入し、ワクチン接種能力を一日当たり200頭に増加し、それぞれの対策の評価をした。

### 2. 3. 狂犬病対策の費用対効果評価

評価は茨城県を対象に実施した。費用対効果の計算には、増分費用対効果比（ベースラインと比較して、評価する対策が取られた際の費用の増加分を、対策によって防ぐことが出来た発生犬頭数で割ったもの、値が小さいと費用対効果は良いと解釈する）を用いた。

平時のワクチン接種の効果については、ワクチン接種を廃止したことにより節約された変動経費を、ワクチン廃止により現行のワクチン接種率での発生数より増加した発生頭数で除した。

上記対策のうち対策2～4については、それぞれの対策により変動した経費を、対策の変化により増加あるいは減少した発生頭数で除した。現行のワクチン接種率では、そもそも発生数が少ないため発生の減少分が非常に低く、これを分母に用いた際計算値の誤差が大きく感度が高いため、比較には平時のワクチン接種をしない想定のもとで実施した。平時にワクチン接種しない場合は緊急ワクチンの効果が現行の接種率の

場合と比較して高いという問題については考察で触れる。

対策の変化について、疫学調査と放浪犬捕獲については、茨城県庁の規定を反映し、県内で地方公務員と市町村職員の応援がされる場合については、人件費と日当は上乘せで支払われないよう設定した。燃料費については、一日公用車5台が茨城県動物指導センターから発生地または活動地に移動した後に現地で5kmを走行し帰庁するとして計上した。動物指導センターから任意の県内発生地点の移動距離については、指導センターから茨城県内全ての1km<sup>2</sup>セルまでの距離の平均値47.0kmを用いた。移動に掛かる燃料費の算出には、茨城県の条例で公共交通機関を使用しない場合の旅費規定で24円/kmと定められているため、これを使用した。対策4の緊急ワクチン接種については、獣医師の雇い上げに掛かる費用とワクチン代を、県の規定に基づき計算した。雇い上げる民間獣医師は、全て茨城県在住とし、宿泊費用は計上しなかった。

## C. 結果

### 1. 基本再生産数 $R_0$ の推定結果

現行のワクチン接種率において、 $R_0$ は北海道で0.01、茨城県で0.38であった。また平時のワクチン接種をしない場合でも、 $R_0$ は北海道で0.03、茨城県で0.79であり、いずれの場合も感染症の流行が起こる閾値1よりも小さい値であった。

### 2. ベースライン条件での狂犬病発生頭数

北海道における現行のワクチン接種率での狂犬病発生頭数は、第一症例を含め、平均1.02頭（範囲:1-2頭;95パーセンタイ

ル: 1-1 頭)であった。二次感染が起こる確率は 1.5% (95%CI: 0.4% - 4.7%)であった。ワクチン接種率が 0%を想定した場合も、結果は全く変わらなかった。

茨城県においては、現行のワクチン接種率で平均発症頭数は 1.6 頭 (範囲: 1-16 頭; 95 パーセントイル: 1-5 頭)であった。二次感染が起こる確率は 27.5% (95%CI: 21.6% - 34.3%) であった。平時にワクチン接種しない場合は、平均発症頭数は 15.4 頭 (範囲: 1-716 頭; 95 パーセントイル: 1-141 頭)であった。二次感染が起こる確率は、40.0% (95%CI: 33.2% - 47.2%)であった。

### 3. 狂犬病発症犬一頭による推定咬傷数

昭和 4 年から 29 年までの東京の記録では、狂犬病発症犬が、少なくとも一人の人間を咬む確率は、1.4% (117 件 / 8095 件)であった。一頭による咬傷数の最大値は 36 人で、平均は 2.21 人であった。

### 4. 狂犬病対策の有効性評価

#### 4. 1. 初動が極度に遅れた場合

以下は全て茨城県のモデルを用いた結果である。初動が 90 日遅れた場合、現行のワクチン接種率では、発生頭数は 1.5 頭 (範囲: 1-12; 95 パーセントイル: 1-6 頭)であった。平時のワクチン接種を行わない場合、発生頭数は 15.8 頭 (範囲: 1-399 頭; 95 パーセントイル: 1-197 頭)であった。

#### 4. 2. 接触犬の疫学調査能力を向上させた場合

疫学調査訓練を実施し、狂犬病発症犬と接触した犬を疫学調査により検出し、隔離する能力を 50%から 80%に向上させた場合、

現行のワクチン接種率で発生頭数は 1.4 頭 (範囲: 1-7 頭; 95 パーセントイル: 1-5 頭)であった。平時のワクチン接種しない場合は、発生頭数は 11.9 頭 (範囲: 1-414 頭; 95 パーセントイル: 1-182 頭)であった。

#### 4. 3. 放浪犬捕獲能力を向上させた場合

ベースラインの捕獲能力一日当たり 10 頭から、県庁職員あるいは市町村職員の応援により捕獲能力を一日当たり 20 頭に増加した場合、現行のワクチン接種率では発生頭数は 1.5 頭 (範囲: 1-10 頭; 95 パーセントイル: 1-5 頭)、ワクチン接種がない場合の発生頭数は 8.9 頭 (範囲: 1-518 頭; 95 パーセントイル: 1-46 頭)であった。

#### 4. 4. 獣医師による緊急ワクチン参加人数を増加させた場合

獣医師会との普段からの取決め等を通して、茨城県内の臨床獣医師を緊急ワクチン接種のために投入し、発生場所から半径 5 km の地域において一日当たり 200 頭のワクチン接種を実施した場合、現行のワクチン接種率では発生頭数は 1.5 頭 (範囲: 1-10 頭; 95 パーセントイル: 1-5 頭)、ワクチン接種がない場合の発生頭数は 9.3 頭 (範囲: 1-270 頭; 95 パーセントイル: 1-75 頭)であった。

### 5. 費用対効果の検証

平時のワクチン接種を実施しない場合、現行のワクチン接種率 51.8%と比較して発生一頭当たり費用対効果が 359.4 万円割安であった (ただしワクチン代については、発生待機に要する累積ワクチン費用は考慮せず、発生年の使用のみを算出している)。

平時のワクチン接種を実施しない場合、疫学調査での検出率を 80%に改善した場合増分費用対効果比は 220.6 万円/頭、一日当たり放浪犬捕獲頭数を 20 頭に改善した場合 7.4 万円/頭、ワクチン接種能力を 200 頭に向上した場合 535.1 万円/頭であった。

#### D. 考察

現在のわが国の犬飼育状況で、万が一国内に狂犬病が侵入した際、基本再生産数  $R_0$  は北海道においても茨城県においても、流行が起きる閾値 1 を大きく下回っていることから、大規模な流行が起こることは考えにくい。さらに平時のワクチン接種を実施しないシナリオにおいても、両道県の  $R_0$  は閾値 1 より低いため、大規模な流行は起こらないと考えられた。

ただし、狂犬病清浄化から長い時間が経過した日本では、犬に咬傷を受けた場合狂犬病を想起する国民の割合は非常に低いと想像でき、また想起したとしても曝露後免疫を受ける国民が非常に稀だと考えられる。狂犬病が蔓延していた時代では狂犬病発症犬が人間を咬む確率は 1.4%と低かったが、当時は一般的に狂犬病に対する知識が高く、有効に咬傷を防ぐことが出来ていたのかも知れない。このためわが国で今狂犬病が発生した場合、咬傷事件が起こる可能性を低く見積もるべきではないと考えられる。発症犬一頭当たりの咬傷数は平均 2.21 とそれほど高くないが、上記の条件を考慮すると、犬において狂犬病が発生した場合、人に少なくとも一例の恐水症が起こる確率は、質的表現であるがそれほど低くはないであろう。本研究では、このリスクについては不確かさが多く推定値の幅が広がることか

ら実施していない。

発生時の狂犬病対策の効果を検証するに当たり、犬での発症を防ぐという観点では、指標の取り方に制限があるため、単純に量的比較することは困難である。しかし本研究では現実的な能力向上を考慮しており、シミュレーション結果からは、放浪犬捕獲と獣医師による緊急ワクチン接種の向上が特に効果が高く、疫学調査能力向上もこれらと比較して中程度の効果が得られると推察された。もちろん、平時の狂犬病教育、啓蒙活動による初動の成功は、発症一頭目で感知出来た際最も強力な対策となるが、30 日程度初動が遅れて経過してしまうと、それまでに流行が収まる可能性が高いこともあり、90 日まで初動を遅らせたとしても発生頭数にそれほど変化がなくなってしまうことが分かった。

狂犬病対策を費用対効果の面から検証すると、増分費用対効果が最も低く経済的なのは、放浪犬捕獲能力を高める対策であった。獣医師の投入による緊急ワクチン接種能力の向上は、対策の効果が高い一方で費用対効果はよくなかった。現行のワクチン接種率でのシミュレーションは誤差の感度が高く実施出来ないが、理論上は集団免疫がある程度 (51.8%) は維持されている状況での追加接種となるはずなので、平時にワクチン接種を実施しない場合と比較して、集団に免疫が付与される効果は低く、費用対効果はそれ以上上がらない (増分費用対効果比でいうと値が小さくならない) と考えられた。ワクチンの費用対効果については、わが国への侵入リスクと合せて計算されなければならない。また今後、犬の対策だけではなく、発生時には人でパニックが起こ

り、ワクチンが枯渇する他、様々な社会的影響があることが想定される。このような場合の想定を経済分析でもある程度は考慮して議論を深めなければならないと考えている。

結果から、効果と費用対効果の面から、放浪犬捕獲の重要性が示唆された。ただ今後も全ての対策の質は維持すべきであり、狂犬病対策に関わる地方公務員の能力向上と維持、ならびに第一次診療施設の獣医師と飼い主への狂犬病知識の普及啓蒙は継続して努力すべきと考えられた。また、中央値や平均値では現在のわが国で狂犬病が発生した場合の発生頭数は少ないが、感染症学的にはシミュレーションの中である程度大きな流行となる場合がある。このような事態に備え、人の暴露後免疫と犬用の狂犬病ワクチンを備蓄しておくことは、非常に重要であると考えられた。

本研究で明らかにしたわが国の狂犬病拡散リスクと対策の有効性・費用対効果に関する検証は、今後狂犬病清浄化後長期間が経過したわが国の対策について議論する有用な材料となると考えられた。

#### E. 結論

狂犬病清浄化から長年が経過した現在のわが国における狂犬病拡散リスクと対策の効果、費用対効果を検証した。現在のわが国では狂犬病侵入時も大規模な犬での流行は起きにくいと考えられた。現在定められ

ている狂犬病発生時対策は全て有効に機能することが示された。これらの情報は、科学に基づいた狂犬病対策施策の議論に有用な材料となると考えられた。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

蒔田浩平. (2015) 我が国における狂犬病拡散リスクの評価. 第15回人と動物の共通感染症研究会学術集会, 特別講演「社会情勢の変化を踏まえた我が国における狂犬病対策のあり方」. 2015年10月31日. 国立感染症研究所.

Kadowaki H, Makita K, Hampson K, Yamada A. (2015) Development of infectious disease modelling for rabies transmission dynamics using demographic and geographic information in current Japan. International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics, November 2015, Merida, Mexico.

門脇弾・Hampson K・蒔田浩平・山田章雄. (2016) 経済分析による我が国に狂犬病が侵入した際の狂犬病対策の評価. 獣医疫学会学術集会, 2016年3月20日予定.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

属性を付与した1km<sup>2</sup>セルで構成された  
バーチャルな北海道

同じ番号は同一市町村を表す。  
市町村毎に「ワクチン接種率」や「人口密度」などの  
属性情報が付与されている。

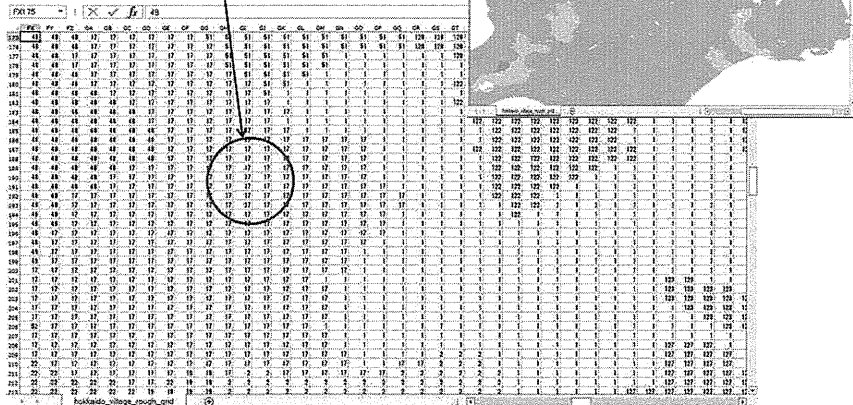


図1. 北海道の市町村番号が付与された CSV ファイル。市町村の固有番号に対応したワクチン接種率等の情報は別ファイルに記載され、統計ソフト R 内で連動している。

## 犬における狂犬病拡散の再現

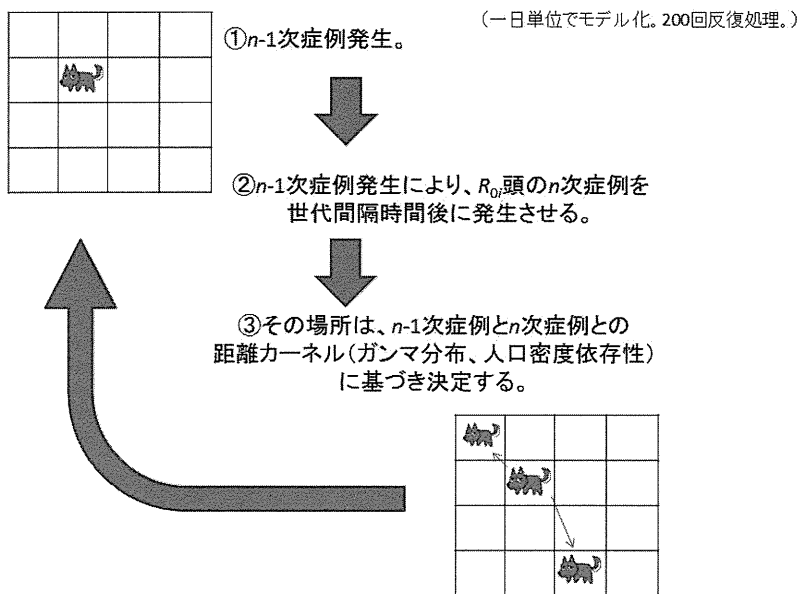


図2. 狂犬病拡散モデルのフレーム



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

台湾における狂犬病の現状把握を目的とした訪問調査および本研究成果の公表

研究分担者：杉山 誠 岐阜大学応用生物科学部・教授

研究協力者：伊藤直人 岐阜大学応用生物科学部・准教授

研究要旨： 狂犬病の再流行が確認された台湾において、その流行と対策がどのような現状にあるのかを把握する目的で、2015年12月、台湾の家畜衛生試験所を訪問し、聞き取り調査を行なった。その結果、同国における流行の主体を担うイタチアナグマにおける発生は、昨年に比べて減少傾向にあること、ならびにイタチアナグマにおいて、既存の狂犬病経口生ワクチンが有効かつ安全であるかの検証が始まっていることが明らかになった。さらに、狂犬病に関する講演を通じて、本研究の成果及び他の研究分担者のリスク評価について説明し、関係者に広く成果を公表した。

#### A. 研究目的

狂犬病は、重篤な神経症状を伴う脳炎を特徴とするウイルス性人獣共通感染症である。発症後の致死率はほぼ100%であり、かつ確実な治療法がいまだに確立されていないことから、医療の発達した現在においても、最も恐ろしい感染症のひとつと言える。本病は、日本を含む一部の清浄国を除き、広く世界に分布し、特に、アジアやアフリカにおける発展途上国を中心に毎年5.5万人以上がその犠牲になっている。

日本の近隣国のひとつである台湾は、1961年以降、狂犬病の清浄国と考えられていた。しかし、2013年7月、野生食肉目動物であるイタチアナグマにおいて狂犬病が流行していることが確定された。流行株の遺伝子解析の結果、1961年より早い段階で、

同国に狂犬病が流行していたことが示唆されている（Chiou et al., *Emerg Infect Dis.* 2014）。

2014年12月、研究協力者の岐阜大学・伊藤直人准教授が台湾の家畜衛生試験所を訪問し、同国における狂犬病の流行状況および対策について調査を行なった。本年度は、最新の情報を入手する目的で、2015年12月、同試験所を訪問し、前回の調査から約1年後における狂犬病の現状について調べることにした。

さらに、講演会等の機会を捉えて、本研究の成果について関係者を中心に説明し、研究成果を社会へ還元する活動を積極的に推進することも目的とした。

#### B. 研究方法

## 1) 台湾における狂犬病の流行状況と防疫対策に関する訪問調査

台湾の家畜衛生試験所の副研究員である曾俊憲 (Chun-Hsien, Tseng) 氏らを訪問し、台湾のイタチアナグマにおける狂犬病の流行および対策の現状について聞き取り調査を行なった。

## 2) 講演活動

岐阜県医師会と岐阜県獣医師会で連携して実施したシンポジウム「人と動物の共通感染症を考える」(平成 27 年 4 月 11 日) 及び岐阜県と岐阜県獣医師会が合同で開催した「平成 27 年度狂犬病予防に関する市町村担当者研修会」(平成 28 年 1 月 22 日) において、本研究の成果について説明し、医師、獣医師、県市町村狂犬病対策担当者等、関係者を対象に他の分担研究者の成果である狂犬病の侵入リスク・流行拡大リスクも含め広く公表した。

(倫理面からの配慮について)

該当なし

## C. 研究結果

### 1) 台湾における狂犬病の流行状況と防疫対策に関する訪問調査

台湾・家畜衛生試験所の曾俊憲氏らから提供された情報により、今年は、イタチアナグマにおける狂犬病の発生が、昨年と比べて減少傾向にあることが判明した。このような減少の背景には、イタチアナグマの個体数の変動が関与している可能性が指摘

された。一方、中国本土に生息するイタチアナグマでも狂犬病が流行しているが、その発生は数年ごとの周期で変動すると説明を受けた。したがって、台湾でも同様の周期変動が観察される可能性が考えられた。

さらに、台湾における狂犬病ウイルスが系統学的に少なくとも 2 種類に分類されること、その分布に河川や山地などの地理的要因が影響している可能性について説明を受けた。

同試験所では、狂犬病の再流行が確認されて以降、種々の実験に活用する目的でイタチアナグマの人工繁殖・飼育を実施している。今回は、その飼育施設を視察する機会を得た。同施設の中には、多数の飼育・繁殖ケージの他、人に咬傷暴露を加えた野生のイタチアナグマを 24 時間体制で観察可能な装置も設置されていた。現状では、飼育個体の繁殖成績が悪く、実験に使用するイタチアナグマの個体数を確保することが極めて困難とのことである。

台湾では、イタチアナグマにおける狂犬病を制御する目的で、経口生ワクチンの投与の検討を始めている。具体的には、上記の飼育下のイタチアナグマに、既存の経口生ワクチンに含まれる弱毒狂犬病ウイルス SAG2 株を経口投与し、その安全性および免疫効果の検証を行なっている。一方、イタチアナグマに対して高い嗜好性を示すベイトの開発も課題となっているようである。

2つの講演会において、台湾のイタチアナグマにおける狂犬病の流行について、発生状況、流行ウイルスの情報、社会的影響

等について説明をした(資料)。さらに、本研究班の研究目的とともに、研究成果である狂犬病の侵入リスク及び流行拡大リスクについても口頭で説明を行った。

#### D. 考察

昨年度に引き続き、台湾における訪問調査を実施し、狂犬病の流行および対策に関する最新の情報を得ることができた。これらの情報は、日本の野生動物に狂犬病が流行した場合に、どのような対策が必要となり、何が課題となるのかについて非常に多くの示唆を含んでいる。

今回の調査では、台湾のイタチアナグマにおける狂犬病の生態が解明されつつあることが明らかとなった。これらの情報は、狂犬病制圧のための具体的な対策を樹立する上で極めて有用と考えられる。例えば、本病の発生に周期的変動があるとするれば、発生の減少した時期に集中的なワクチン投与を実施することで効果的に本病を制圧できる可能性がある。また、河川や山地が狂犬病の拡散を阻んでいる可能性があることから、このような地理的特徴を考慮すれば、効率的かつ効果的な対策を実施することが可能であると考えられた。

今回の訪問調査により、狂犬病の病原巢動物の人工繁殖・飼育は、流行株の病原性を評価するためだけではなく、既存生ワクチンの効果・安全性を評価する上でも極めて重要であることを理解することができた。もし日本の野生動物に狂犬病が流行した場合、同様の繁殖・飼育が必要となる可能性

が高い。したがって、日本に生息する野生動物のうち、狂犬病の病原巢となる可能性が高いキツネ、タヌキ、アライグマ、イタチなどについて、その繁殖法・飼育法を予め理解しておく必要があると考えられた。

講演会において、台湾の狂犬病の発生について説明したところ、隣国ということもあり、質問が多くあり、関係者の間で関心が大きいことが分かった。一方、本研究班の目的を明確にした上で、本症のリスクについて口頭で説明を行ったが、データを示していないこともあってか、関係者の関心は必ずしも高くなかった。今後は、データを使って科学的に説明する必要があると考えられた。

#### E. 健康危険情報

該当なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Anindita, P. D., Sasaki, M., Nobori, H., Sato, A., Carr, M., Ito, N., Sugiyama, M., Orba, Y., Sawa, H.: Generation of Recombinant Rabies Viruses encoding NanoLuc Luciferase for Antiviral Activity Assays. *Virus Res.* 2016 (in press).
- 2) Masatani, T., Ozawa, M., Yamada, K., Ito, N., Horie, M., Matuu, A., Okuya, K., Tsukiyama-Kohara, K., Sugiyama, M., Nishizono, A.: Contribution of the interaction between rabies virus P protein

and IKK $\epsilon$  to the inhibition of type I  
interferon induction signaling. J. Gen.  
Virol. 2015 (in press).

2.学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

## 日本における 狂犬病予防の現状と課題

岐阜大学・応用生物科学部  
人獣共通感染症学研究室  
杉山 誠

岐阜県医師会館6階大会議室  
(H27.4.11)

1

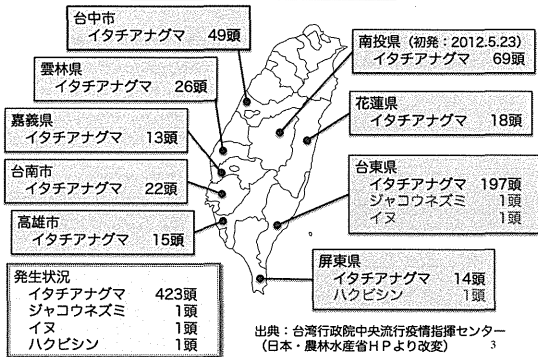
## 日本における 狂犬病予防の現状と課題

岐阜大学・応用生物科学部  
人獣共通感染症学研究室  
杉山 誠

関市総合福祉会館3F研修室  
(H28.1.22)

2

### 台湾での狂犬病流行 2014.12.31



出典：台湾行政院中央流行疫情指揮中心  
(日本・農林水産省HPより改変)

3

### 台湾の狂犬病ウイルスの解析

- ◎ 台湾株は近縁
- ◎ 中国に関連するが、近縁度は低い
- ◎ この系統は約91年前に出現

↓  
イタチアナグマで維持されてきた

発生状況	頭数	→ イヌにも感染するウイルス
イタチアナグマ	423頭	
ジャコウネズミ	1頭	
イヌ	1頭	
ハクビシン	1頭	

なぜ、イヌに  
拡がらなかった？

→ このウイルスの犬での感受性？

---> 今後、この流行が犬で拡がるか？

4

### 侵入・流行リスク (周辺国での流行)

～ 台湾での狂犬病の流行 ～

#### 現地調査報告

- ◎ 動物感染症の防疫システムは、日本のものをモデルとして確立
- ◎ 日本と同様、犬へのワクチン接種、義務化
- ◎ 接種率：イタチアナグマでの流行確認前：約20%  
→ 流行確認後：流行地域周辺(山間部)：約90%、都市部：約70%
- ◎ 飼い犬にワクチンを接種しない者に対する罰則強化
- ◎ 飼い犬へのワクチン接種の積極的な奨励 (例：iPadなどを懸賞に)
- ◎ 都市部でも放し飼いの犬を多数確認  
→ イタチアナグマ株が犬に伝播しにくい性質？  
\* 現地：積極的なワクチン接種→犬への伝播防御？

5

### 狂犬病対策の残された課題

- 狂犬病撲滅から55年経過  
but 検証がされていない
- 先進国で見られる狂犬病対策の違い  
= 一番効果的な対策は何？
- 開発途上国での対策推進 = 自国防衛  
→ より良いワクチンの開発
- 治療・発症阻止法の開発  
→ 抜本的に対策見直し可能

厚生科研  
山田班  
H25～27

研究  
重要

これまでの狂犬病対策では  
全く考えられてこなかった!!

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

狂犬病清浄国における対策（3）

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 松田 真理 東京大学大学院農学生命科学研究科特任助教

研究要旨 一昨年度、昨年度に引き続き日本以外の狂犬病清浄国における狂犬病対策について、デンマーク・ケンネルクラブ（DKK）への現地訪問等により情報を収集した。デンマークは 2009 年の野生動物での発生以降、狂犬病の発生は報告されていない。デンマークではすべての犬に生後 4 か月齢までにマイクロチップ装着を行うことが義務付けられている。マイクロチップによる個体識別の目的は、動物福祉の確保である。

A. 研究目的

一昨年度、昨年度に引き続き日本以外の狂犬病清浄国における狂犬病対策の実際を把握することにより、わが国における現状に即した狂犬病対策の立案に資することを目的とした。

B. 研究方法

昨年 12 月 10 日、デンマーク・ケンネルクラブ（DKK）を訪問し、Jorgen Hindse 会長および疫学者 Helle Friis Proschowsky にインタビューを行い、主にデンマークにおける犬の個体識別の状況について情報収集を実施した。

C. 研究結果

C. 1. デンマークにおける狂犬病の発生状況

デンマークでは、家畜では 2002 年の発生以降、野生動物では 2009 年のキツネでの発生以降、狂犬病の発生は報告されていない。OIE の基準に基づき、狂犬病清浄を宣言している。コウモリには *Lyssa virus* の感染が確認されている。

C. 2. デンマークにおける犬の飼養頭数

デンマークの犬の飼養頭数は約 58.5 万頭、猫の飼養頭数は 37 万頭（2012 年）。

C. 3. ワクチン接種の状況

ワクチン接種は義務付けられていないが、ドッグショーなどで他の国を往訪する犬などは EU 規則に基づき接種している。

C. 4. 犬および猫の輸入検疫制度

他の EU 加盟国と同様、2012 年以降 EU Pet Movement Policy (EUPMP) が適用されている。他の EU 加盟国からの輸入の際には、輸出国でのマイクロチップによる個体識別、獣医師発行のパスポートの携帯、出国 21 日以上前のワクチン接種済であるこ

との証明が求められる。EU 以外の国から輸入する場合も基本的には同じ要件が適用されるが、輸出国での抗体検査が追加され、待機期間も 4 か月となる。また、コペンハーゲンのカストラップ空港で検査を受けなければならない、5 頭を超えて持ち込んではない。詳細は平成 25 年度報告書 13 ページ参照。

#### C. 5. 犬の個体識別の状況

デンマークでは 4 か月齢以上の犬は登録を受けなければならない、同時にマイクロチップの装着もしなければならない。デンマークはヨーロッパで最初にマイクロチップの装着による犬の個体識別が義務化された国である。法律により子犬は母犬から生後 8 週間たたないと離してはならないことになっており、マイクロチップ装着は一般にこの期間に行われる。マイクロチップの番号と関連情報（犬種、生年月日、所有者、住所）はブリーダーからデータベース管理者に集められる。所有者は住所変更があった場合には届け出ることになっている。マイクロチップによる個体識別の目的は、動物福祉の確保（迷子になった犬の持ち主への返還）であり、狂犬病予防ではない。2010 年には、2～300 頭の迷子犬はいたが、野犬（個体識別のできない犬）は確認されなかった。

#### D. 考察

マイクロチップ装着の目的は一義的には迷子犬の持ち主への返還などの動物福祉の確保であるが、結果的には野犬の減少に貢献し、間接的に狂犬病のまん延防止に役立つと考えられる。

#### E. 結論

デンマークはポーランドなどの狂犬病発生国と地理的距離が近く、また、発生国を含む EU 諸国との交流がさかんであるにもかかわらず、狂犬病ワクチン接種を実施せず、清浄性を維持していた。

#### F. 健康危機情報

なし。

#### G. 研究発表

なし。

#### 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。



## V. 研究成果の刊行に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kageaki Tojinbara, K. Sugiura, A. Yamada, I. Kakitani, N.C.L. Kwan, K. Sugiura	Estimating the probability distribution of the incubation period for rabies using data from the 1948–1954 rabies epidemic in Tokyo.	Prev. Vet. Med	123	102-105	2015

## VI. 研究成果の刊行物・別刷



Contents lists available at ScienceDirect

## Preventive Veterinary Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/prevetmed](http://www.elsevier.com/locate/prevetmed)



### Short communication

# Estimating the probability distribution of the incubation period for rabies using data from the 1948–1954 rabies epidemic in Tokyo

Kageaki Tojinbara<sup>a</sup>, K. Sugiura<sup>b</sup>, A. Yamada<sup>c</sup>, I. Kakitani<sup>d</sup>, N.C.L. Kwan<sup>d</sup>, K. Sugiura<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> *Ikiki Chikusan Chiba Support Center, 324-4 Fukutawara, Togane-shi, Chiba Prefecture 283-0812, Japan*

<sup>b</sup> *School of Medicine, Faculty of Medicine, Kagoshima University, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima-shi, Kagoshima Prefecture 890-8544, Japan*

<sup>c</sup> *Department of Veterinary Medical Sciences, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, 1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8657, Japan*

<sup>d</sup> *Department of Global Agricultural Sciences, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, 1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8657, Japan*

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 14 May 2015  
Received in revised form  
24 November 2015  
Accepted 30 November 2015

#### Keywords:

Bootstrap  
Incubation period  
Japan  
Maximum likelihood estimates  
Rabies

### ABSTRACT

Data of 98 rabies cases in dogs and cats from the 1948–1954 rabies epidemic in Tokyo were used to estimate the probability distribution of the incubation period. Lognormal, gamma and Weibull distributions were used to model the incubation period. The maximum likelihood estimates of the mean incubation period ranged from 27.30 to 28.56 days according to different distributions. The mean incubation period was shortest with the lognormal distribution (27.30 days), and longest with the Weibull distribution (28.56 days). The best distribution in terms of AIC value was the lognormal distribution with mean value of 27.30 (95% CI: 23.46–31.55) days and standard deviation of 20.20 (15.27–26.31) days. There were no significant differences between the incubation periods for dogs and cats, or between those for male and female dogs.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Rabies is prevalent in many parts of the world, including in Asia, Africa, North and South America and some countries of Europe. Infection causes tens of thousands of human deaths annually, mostly in Asia and Africa. Dogs are the source of rabies in the vast majority of human rabies cases (WHO, 2015). In developed countries, rabies is found mainly in wild animals, from which infection can be transmitted to domestic animals and humans (WHO, 2005, 2008; Rupprecht and Gibbons, 2004).

The incubation period for rabies is very variable, depending on the virus strain, host species, and the site of exposure (proximity of the site of infection to the brain), number of virus particles in the infection and the immunological status of the exposed animal or person (Garg, 2014). The World Organization for Animal Health considers it to be up to 6 months (OIE, 2014). Data on the incubation period of rabies are available from a number of sources from both experimental studies in some species (Fekadu et al., 1982; Trimarchi et al., 1986; Soulebot et al., 1981) and natural infection studies (Advisory Group on Quarantine, 1998; Committee of Enquiry on Rabies, 1971). Some estimates of the incubation period

from naturally acquired rabies cases are available (Advisory Group of Quarantine, 1998; Foggini, 1988; Hampson et al., 2009). However, it is difficult to estimate the precise incubation period as often the initial date of exposure is unknown. The incubation period distribution is one of the essential input variables to be used in assessing the risk of rabies introduction as well as in estimating the effect of rabies control measures.

Rabies was eradicated from Japan in 1956. However, the last major epidemic in Japan was observed in Tokyo and its neighboring prefectures from 1945 until 1954. We used data from dogs and cats with rabies (98 cases in total) in this epidemic in the period 1948–1954 to estimate the probability distribution of rabies incubation period in these species.

## 2. Materials and methods

We used diagnostic data from the Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health (TMRLPH) from 1948 to 1954 (Ueki, 2007). Based on the Domestic Animal Infectious Diseases Control Law (until July 1950) and Rabies Prevention Law (from August 1950), rabies in dogs and cats was a notifiable disease. A person who identifies biting dogs or other mammalian species with clinical signs compatible with rabies is obliged to report the event to the governor of the prefecture in which he lives. In Metropolitan Tokyo, these animals were first inspected by a Livestock Disease Con-

\* Corresponding author. Fax: +81 358415191.

E-mail address: [aksugiur@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp](mailto:aksugiur@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp) (K. Sugiura).

**Table 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 <sup>a</sup>
				0 < 1	1 < 2	2 < 3	3 < 4	4 ≤	Unknown	
Dog	Owned or stray	Owned	86	52	17	9	6	1	1	1.2
		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 (2007).

<sup>a</sup> 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.

**Table 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 <sup>a</sup>
Lognormal	3.09	(2.9–3.19)	0.66	(0.59–0.73)	27.30	14.18	21.94	806.4
Gamma	2.15	(1.6–2.87)	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

<sup>a</sup> AIC = Akaike's Information Criterion.

trol Inspector or Rabies Control Inspector from Prefectural Public Health Centers. When rabies was suspected, inspectors instructed the owners to detain the suspected animals in their houses. The carcasses of animals that died or were euthanized during the detention were sent to the TMRLPH for confirmatory diagnosis. Confirmatory diagnosis was made by histological examination of the brain (detection of Negri bodies) and mouse inoculation test. In addition to these, the complement fixation test on brain tissue was used from 1953.

As a result of confirmatory diagnosis, a total of 884 rabies cases were detected in metropolitan Tokyo during the period from 1948 to 1954. Of those animals, 98 animals were accompanied by a document with some information on the initial date of exposure to rabies (date when the animal was first bitten by rabid or suspected animal). Other information available in the accompanying document included the species, breed, gender, age of the animal, and the date of onset of clinical signs. The incubation period for each animal was calculated by subtracting the initial date of exposure from the date of onset of clinical signs. The age distributions of these animals are shown in Table 1. We assumed that dogs and cats have the same incubation period distribution and included both species in this study. For 25 animals, the precise date of exposure was unknown but a range of possible dates of exposure was available. For these animals, the initial date of exposure was assumed to be the median date of all these possible dates. We used three different two-parameter distributions to model the incubation period: lognormal, gamma and Weibull distributions, and compared the estimates. The parameters of distributions were estimated using maximum likelihood estimation (MLE) method. We created 10,000 Bootstrap samples of 98 animals to estimate the 95% confidence intervals of these parameters. In addition to the two parameters, we estimated the median, mode and mean of the incubation period. We calculated Akaike's Information Criterion (AIC) values to compare these MLE models. To examine whether the species and gender are a factor determining the duration of the incubation period, we also estimated the parameters of incubation period for dogs and cats, and male and female dogs separately and tested if there is a significant difference between them, using *t*-test with log-transformed data.

We used simulation software @Risk (Palisade Corporation) added into the Spreadsheet software microsoft excel 2013 to estimate the parameters and to create Bootstrap samples.

### 3. Results and discussion

The parameter estimates of the incubation period distribution for the three different assumptions are summarized in Table 2. Different distribution assumptions gave maximum likelihood estimates for the median incubation period that ranged from 21.94 to 23.96 days. The median incubation period was shortest with the lognormal distribution (21.94 days), and longest with the Gamma distribution (23.96 days). The mode incubation period was shortest with the Weibull distribution (11.09 days) and longest with the Gamma distribution (15.08 days). The best distribution in terms of AIC value was the lognormal distribution with mean value of 27.30 (95% CI: 23.46–31.55) days and standard deviation of 20.20 (15.27–26.31) days. The uncertainty associated with the parameters reflects the limited sample size in the data set.

Fig. 1 illustrates the density function of the incubation period together with the observed number of rabies cases with known incubation period. The lognormal distribution, which yielded best AIC value, visually best fits the observed data. The Weibull distribution is shifted leftward than lognormal and gamma distributions, because the Weibull distribution yielded a shorter mode incubation period than the lognormal and gamma distributions.

Using lognormal distributions, dogs and cats had mean incubation period values of 25.57 and 40.79 with standard deviation of 18.73 and 49.89 respectively, with no significant difference ( $P=0.35$ ). The incubation periods for male and female dogs had mean values of 24.16 and 30.96, and standard deviation of 15.34 and 24.82 respectively. The incubation period for male dogs appeared to be shorter than that for female dogs, but there was no significant difference between them ( $P=0.12$ ).

The incubation period estimated in our study appears to be longer than the incubation period observed in previous experimental studies but more or less comparable with the distributions previously estimated based on experimental and natural infection studies (Fekadu et al., 1982; Soulebot et al., 1981). An experimental study by Fekadu et al. (1982) using dogs inoculated with 1.7–4.7

Please cite this article in press as: Tojinbara, K., et al., Estimating the probability distribution of the incubation period for rabies using data from the 1948–1954 rabies epidemic in Tokyo. PREVET (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.11.018>