

別添1

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

我が国の狂犬病清浄性の検証及び関係機関の
連携強化のための研究

令和5年度 総括研究報告書

研究代表者 前田 健
(国立感染症研究所)

令和6(2024)年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
我が国の狂犬病清浄性の検証及び関係機関の連携強化のための研究	
前田 健	1
II. 分担研究報告	
1. 狂犬病関係者との意見交換および課題抽出	14
前田 健	
2. 各種リッサウイルスの診断とワクチンに関する研究	25
前田 健	
3. 狂犬病の神経病原性に関する研究	28
前田 健	
4. 狂犬病ウイルス G タンパク質 mRNA ワクチン開発に関する研究	33
前田 健	
5. 我が国の野生動物における狂犬病モニタリング体制の確立・強化に向けた基礎調査 -野生動物を対象とした狂犬病検査に関する課題の抽出-	36
伊藤直人	
6. 狂犬病のリスク評価とそれを用いた提言	42
西浦 博	
7. ヒトにおける狂犬病対策の現状と問題点の抽出	56
西園 晃	
8. 狂犬病に対する獣医師及び関係者の意識改革のための対応策の検討	77
井上 智	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	97

令和5年度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)
「我が国の狂犬病清浄性の検証及び関係機関の連携強化のための研究」
総括研究報告書

我が国の狂犬病清浄性の検証及び関係機関の連携強化のための研究

研究代表者	前田 健	(国立感染症研究所・獣医科学部)
研究分担者	西浦 博	(京都大学)
研究分担者	西園 晃	(大分大学 医学部・教授)
研究分担者	伊藤 直人	(岐阜大学 応用生物科学部・教授)
研究分担者	井上 智	(国立感染症研究所・獣医科学部)

研究要旨：

国内の狂犬病対策を推進することを目的として、1) 狂犬病を含むリッサウイルスに対する診断法、予防法における問題点を解析し、その対応策について検討した。2) 狂犬病対策にかかわる関係者との意見交換を行い、課題を検討した。3) 野生動物での狂犬病調査の課題を検討した。4) 狂犬病発生時の人での対応策を検討した。5) 狂犬病に関わるステークスホルダーへの教育について検討した。6) 犬におけるワクチン接種のシナリオ別の集団免疫保有率を評価した。

A. 研究目的

狂犬病予防法が1950年に施行されて、犬の登録義務、ワクチン接種義務、動物検疫により、1957年の猫での発生を最後に国内における動物での発生はない。一方、人では1954年の最後の国内発生以降、東南アジアからの帰国者あるいは来日外国人で、1970年1名、2006年2名、2020年1名発生している。国内動物検疫では2005年に「動物の輸入届出制度」が実施され、狂犬病感染動物の侵入防止に向けた対策が強化されている。我が国は狂犬病予防法ならびに関係者の努力の成果として、世界でも稀な狂犬病清浄国となっている。しかし、1950年に制定された狂犬病予防法に関しては、現状に合致しない問題点も存在している。また、2022年からはマイクロチップ(MC)の装着義務化なども施行され、販売業者にはMCの装着義務、それ以外には装着努力義務が課された。MCが装着されていない犬と装着された犬が共存するようになり、犬の飼養環境も大きく変化している。

動物の狂犬病を最初に診断する可能性が高い獣医師並びに獣医療関係者への狂犬病に対する意識改革のための方策と発生時対応、野

生動物での検査体制と狂犬病発生時の対策、狂犬病患者を診断する可能性が高い医師・看護師への意識改革のための方策と発生時対応、狂犬病ワクチン接種に関わるリスク分析など検討が必要な課題がある。

我が国を世界でも稀な狂犬病の清浄国へと導いた狂犬病予防法であるが、清浄化後でも必要な対策及び現在の犬の飼養状況を踏まえた対策が必要である。狂犬病予防に関わる多くの関係者との連携を強化し、意見交換を行い、現状に即した感染症対策を提言することを目標とする。

B. 研究方法

研究代表者および研究分担者が以下の研究課題を実施。

- ・ 「統括と関係機関との意見交換および調整」(研究代表者 前田健)
- ・ 「狂犬病を含むリッサウイルスの診断・予防に関する研究」(研究代表者 前田健)
- ・ 「野生動物における狂犬病の調査とその対応策の検討」(研究分担者 伊藤直人)

- ・ 「狂犬病のリスク評価とそれを用いた提言」(研究分担者 西浦博)
- ・ 「人(邦人)における狂犬病対策の課題とその対応策の検討」(研究分担者 西園晃)
- ・ 「狂犬病に対する獣医師及び関係者の意識改革のための対応策」(研究分担者 井上智)

(倫理面への配慮)

なし

C. 研究結果

「統括と関係機関との意見交換および調整」 (研究代表者 前田健)

国内の狂犬病対策における問題点の抽出とその解決を目指して、関係各位と意見交換した。動物検疫所関係者、日本獣医師会関係者、動物用狂犬病ワクチンメーカー、獣医師などと意見交換を行い、日本獣医師会関係者からは狂犬病予防対策、動物用狂犬病ワクチンに関する関係者からは動物用ワクチン、狂犬病対策に係る獣医師からは現場における課題があげられた。一部の要望や課題に関しては、研究班としての意見を取りまとめた。

「狂犬病を含むリッサウイルスの診断・予防に関する研究」(研究代表者 前田 健)

1. 各種リッサウイルスの診断とワクチンに関する研究

N蛋白質の発現プラスミドを作製し、現在狂犬病診断に使用されているモノクローナル抗体(mAb)が狂犬病ウイルス(RABV)以外のリッサウイルスを検出できるかを検証した。また狂犬病ウイルスを含むリッサウイルスの交差反応性を検証するために、18種全てのシェードタイプウイルスを作製した。結果、狂犬病診断に使用されているmAbは多くのリッサウイルスを検出することができた。しかし既存の狂犬病ワクチンでは、狂犬病ウイルスと異なるフィログループに属するリッサウイルスに対する防御能が低いという結果が得られた。

狂犬病ワクチンでは一部のリッサウイルスの予防が不可能である可能性が示唆された。

2. 狂犬病の神経病原性に関する研究

狂犬病はRABVによって致死性脳炎を引き起こす感染症である。RABVは、神経親和性が高く、脳内や神経細胞で高率に増殖する。そのため、RABVの増殖や保存するためにマウス神経芽腫細胞(MNA細胞)が良く用いられる。

RABVの1つであるHEP-Flury株は固定毒株の中でも病原性の低い弱毒株であり、日本におけるヒト用狂犬病ワクチン株として使用されている。この株は、ニワトリ初代培養細胞にて継代・作製されており、神経細胞での継代は限られている。今回、この株を用いて組換え株を作製し、親株と組換え株間でMNA細胞における増殖性を比較したところ、増殖性に差が認められた。調べたところ、MNA細胞に接種時の株の配列は親株と組換え株で同じであったが、培養二日目の上清から親株で1ヶ所の変異が認められた。この変異を解析したところ、MNA細胞の増殖性のみならず、マウスの脳内においても増殖性が高いことが分かった。本研究は、この変異がマウスにおける神経病原性に関与することを明らかにした。

3. 狂犬病ウイルスGタンパク質mRNAワクチン開発に関する研究

狂犬病予防および治療の新たなツールとして狂犬病ウイルスGタンパク質mRNAワクチン

(mRNAワクチン)を開発し、その効果についてマウスを用いて検証した。

mRNAワクチン5 μ g接種により市販の不活化ワクチン

(Rabipur)よりも高い中和抗体が誘導され、2回の接種により抗体価はさらに上昇した。

mRNAワクチンは速やかに抗体を誘導し、長期間維持されることが明らかとなった。

mRNAワクチン接種マウスは狂犬病ウイルスを用いた攻撃試験から防御された。さらに、狂犬病ウイルス攻撃マウスにmRNAワクチンを接種した結果、有意に致死から免れた。

「野生動物における狂犬病の調査とその対応策の検討」(研究分担者 伊藤直人)

野生動物(狂犬病のレゼルボア・感染源となりうる各種哺乳動物)の検体の入手から狂犬病検査の実施に至るまでのすべての過程において、どのような課題が存在するのかを具体的に把握する目的で、交通事故個体、狩猟個体、有害駆除個体等の死体を入手し、狂犬病検査を実施した。令和5年度は、市町村担

当者などの協力のもと採取された計9例（5動物種）の脳材料を対象に標準法に基づく検査を行い、すべて陰性であることを確認した。いずれの検査結果もスムーズに得ることができたことから、基本的な設備および技術があれば検査実施は可能であることが確認された。今回の調査では、交通事故個体の脳材料を採取するには寒冷期が適していることが明らかとなった。一方、狩猟個体や有害駆除個体は、検査の優先順位は低いものの、新鮮な脳材料を入手できる利点があった。さらに、野生動物の狂犬病検査体制の構築・強化のための手がかりを得る目的で、毎年、野生動物の検査を実施している東京都の関係者に対して聞き取り調査を実施した。その結果、環境主管部局および衛生主管部局（地方衛生研究所を含む）の各関連部局の緊密な連携が強固な検査体制の構築に寄与していることが判明した。

「狂犬病のリスク評価とそれをういた提言」 （研究分担者 西浦博）

狂犬病予防法が昭和25年に施行されて以降、我が国では60年以上国内におけるヒト感染事例がない。他方、狂犬病の予防手段として、犬の狂犬病予防接種割合を70%以上に保つことが推奨されている。日本では飼い犬の狂犬病の予防接種は毎年の義務とされるが、2022年度での登録犬中における達成接種割合は70.9%であった。犬の接種割合は近年減少傾向にあり、未登録犬の存在も考慮すると、犬に対する狂犬病予防接種による免疫保持割合の定量化と都道府県ごとの異質性、免疫保持割合の影響因子の探索は公衆衛生上、重要な課題である。

本研究課題は狂犬病予防接種体制を推進するための方策を提言することを目標に据えている。その中で、本分担研究においては、昨年度行った日本の狂犬病予防接種と飼い主の特徴との関連解析の実施時に収集した調査データに基づく集団免疫度の評価を実施することにより、狂犬病予防接種割合に寄与し得る事項や予防接種効果について理解を深化させることを目的とするものである。得られた知見を適用し、集団免疫度を47都道府県で定

量化したのち、集団免疫度に関連する影響因子の探索を行うべく研究作業に取り組んだ。

今年度は、犬個体群内の免疫保持割合と未来の予防接種政策毎に予想される免疫保持割合の変化の予測を実施した。また、都道府県ごとの免疫保持犬の割合の定量化とそれに影響を与える影響因子を明らかにした。分析の妥当性について疫学を専門にする立場から分析した。定期的に開催した研究班会議を通じて分析結果について研究班員および担当部局と共有し、これまでに積み重ねられてきた研究で不足している点や諸外国での研究結果について検討を要する点について議論を重ねた。

「人（邦人）における狂犬病対策の課題とその対応策の検討」 （研究分担者 西園晃）

わが国の人における狂犬病対策の課題の抽出とその対応策の検討を主題とし、邦人における狂犬病対策の現状と問題点の抽出とその対応策の検討を目的とした。これまでは狂犬病流行地など海外渡航者向けの対応に主な注目が向けられていたが、国内実臨床の現場で狂犬病患者を診断する可能性もあり得ることから、対応にあたる医療従事者への意識づけのための方策と発生時対応も必要であり、彼らに対する狂犬病ワクチン接種のためのリスク分析と対策が求められた。COVID-19後の海外渡航・往来再開を見据えて、新たに国内での輸入狂犬病に対する医療従事者向けガイドライン策定に向けた検討を行うこととし、海外渡航・帰国後医療のための（曝露前、曝露後ワクチン）に必要な種々のエビデンス形成を目的とした。

さらに海外で狂犬病に感染するリスクを評価し、渡航者の背景別、渡航国・地域別、職業別、曝露別のリスクを検討した。また国内のワクチン供給体制に関して、抗狂犬病グロブリン製剤の必要性も含め継続調査を行い、人用ワクチンの国内製造再開に関する問題点に関し国内人用ワクチンメーカーと意見交換を行い、課題を明確化した。

「狂犬病に対する獣医師及び関係者の意識改革のための対応策」 （研究分担者 井上智）

狂犬病に対する獣医師及び関係者の意識改革を行う対応策を検討するために、狂犬病の予防対策に関わる獣医師、自治体、関係大学機関等の関係者との意見交換を継続して、狂犬病の対策に係る多様なステークホルダー

(公衆衛生獣医師、臨床獣医師、動物看護師等およびアカデミー等)の特性とその役割に応じた効果的な研修・実習・演習の方法とこれを助ける教材等の開発と試行を行った。また、清浄国に必要な狂犬病の対策を強化するために必要となる関係者の意識の改革を効果的に促進する教育、知識、技術、ワンヘルスアプローチ連携、リスクコミュニケーションのあり方についても検討を行った。教材の検討とこれを利用した研修等の試行では、国・自治体・獣医臨床・アカデミーのそれぞれが狂犬病の発生を想定した公衆衛生対応の整備を促進する効果的な取り組みのフレームを構築してこれを試みた。同フレーム構築では、狂犬病対応ガイドライン(2001・2013・2014)を踏まえて、関係者の意識改革をより効果的にナッジするための研修等方法とこれを助ける教材の開発を念頭にそれぞれのステークホルダーに求められる知識、技術、コミュニケーション等について検討を行った。狂犬病対策に係る国や自治体等で効果的な研修・実習・演習を行える教材等を関係者から収集してパッケージに取りまとめた。また、国や自治体の狂犬病体制整備の強化につながる獣医大学および動物看護大学における卒前・卒後の獣医公衆衛生学教育や市中の臨床獣医師および市民に対する効果的な意識の改革方法を検討することによって、狂犬病対策に必要な科学的根拠の普及、将来の公衆衛生獣医師の育成、狂犬病が疑われる事例の初動対応の要となる獣医臨床と自治体担当者との連携強化などの波及効果が期待された。

D. 考察

「統括と関係機関との意見交換および調整」 (研究代表者 前田健)

本年度の関係者の意見交換でいくつかの課題が提起された。

- ・ 野生動物のサーベイランスの実施率が低い、実施を拡大するための対策の検討

の必要性。令和6年度以降の課題とする。

- ・ 「集団接種」を廃止・縮小している自治体が判明してきていることから、その影響を評価する必要性がある。
- ・ 国内の犬の中和抗体保有率調査を長期的に実施すべき。
- ・ 犬用狂犬病ワクチンの1頭1バイアルへの移行にかかわる課題を精査する必要性がある。
- ・ マイクロチップに係る課題が存在することが判明したことから、令和6年度の調査にて検討する必要性がある。

「狂犬病を含むリッサウイルスの診断・予防に関する研究」(研究代表者 前田 健)

1. 各種リッサウイルスの診断とワクチンに関する研究

現在診断で使用されているフジレビオのRABV-N-mAbはフィログループⅡ、未分類種を検出できたことから、RABV以外のリッサウイルスが日本に侵入してきた場合、更に新たなリッサウイルスが見つかった場合においても対応が可能であると考えられる。100倍の希釈濃度でRABV-N-mAbを使用した場合、新規Kotalahti コウモリリッサウイルス(KBLV)と台湾コウモリリッサウイルス(TWBLV)を検出できなかったため、より濃い濃度で抗体を使用して再試をする必要がある。また狂犬病ワクチンの免疫血清を用いたVSVpの中和試験では、RABVと違うフィログループⅡの水疱性口炎ウイルスを用いたシュードタイプウイルス(VSVp)とはほとんど交差反応を示さず、未分類種のVSVpとは全く交差反応を示さなかったことから、既存の狂犬病ワクチンでは全てのリッサウイルスを防御できるわけではないということが判明した。

2. 狂犬病の神経病原性に関する研究

M(D80N)変異はMNA細胞並びにマウスの脳内での増殖性の向上に関与していた。一方で、DF-1細胞では変異による差がなかったことより、MNA細胞で高率に増殖するための変異であった。マウスにおいて、同様に脳内での増殖性の向上は認められたが、病原性には差はなかったことより、病原性に影響はしな

いがマウス脳内での増殖性も M(D80N) が関与していることが明らかとなった。IFN- α ・ β の減少が認められなかったことより、この変異が Jack STAT 系による関与ではなく、他の経路により関与していることが示唆された。このメカニズムの解明においては、今後も追及する必要がある。

3. 狂犬病ウイルス G タンパク質 mRNA ワクチン開発に関する研究

本研究で開発された狂犬病 G タンパク質 mRNA ワクチンはマウスに対して高力価な中和抗体を誘導し、ウイルス暴露前ワクチンとしてだけでなく、暴露後ワクチンとしても高い有効性を示した。新たなワクチン開発の候補として十分な効果が期待される。mRNA ワクチンによる免疫マウスは、狂犬病と同じ系統群 1 に分類されるリッサウイルスに対しても、不活化ワクチンに比べて高力価の中和抗体が誘導された。一方異なる系統群に分類される Mokola ウイルス (MOKV) に対する交差中和活性は認められなかった。mRNA 配列を改良することによってリッサウイルスを広範囲に網羅するワクチン開発へ応用が期待できる。今回の mRNA ワクチン技術を基盤として、狂犬病だけでなく他のウイルスに対する予防および治療への応用も期待される。

「野生動物における狂犬病の調査とその対応策の検討」(研究分担者 伊藤直人)

本年度は、A 県衛生主管部局担当者および市町村担当者、岐阜大学教員の協力のもとで採取された計 8 例 (4 動物種) の野生動物検体を対象として、実際に、標準法に基づく狂犬病検査を実施した。

交通事故死した野生動物個体は、「国内動物を対象とした狂犬病検査の実施について (協力依頼)」(以下、「協力依頼」とする) において B 群に分類されるため、有害駆除個体 (C 群) よりも優先して検査を行うべき対象となる。本研究では、交通事故死個体を検査に用いるには、寒冷期 (11~4 月) に得られた検体を用いるのが望ましいという仮説を得た。実際、例数は 2 例と少ないものの、寒冷期に採取された交通事故死個体から状態の良い脳材料が得られたこ

とから、この仮説が支持された。今後は、さらに例数を増やして詳細に検証を行う必要がある。

本年度は、狩猟個体および有害駆除個体 (C 群) の計 5 例についても狂犬病検査を行った。これらの検体については、致死処分後に迅速に検査に供されるか、適切に冷凍されることが多いため、脳材料に融解は認められなかった。したがって、A 群や B 群に分類される動物とは検査の目的が異なるものの、C 群の動物からは新鮮な脳材料が安定的に得られるという利点があることが確認された。一方で、本研究では、狩猟免許保有者または民間業者が保管する野生動物の死体をどのように収集し、集約するのかに関して課題が浮かび上がった。市町村ごとに C 群に該当する野生動物の取り扱いは異なるため、今後、C 群を対象とする狂犬病モニタリング体制を確立するためには、狩猟免許保有者・民間業者との連携など、それぞれの状況に応じた体制作りが必要になることがより具体的に示された。

今回、B 県において、子供を咬んだアブラコウモリの 1 例に遭遇した (この子供は、医師の助言に従い、暴露後ワクチン接種を受けた)。子供の保護者が行政に報告したものの、適切に検査が行われなかった。このアブラコウモリの事例は A 群に分類されるため、上記の「協力依頼」では「公衆衛生の見地から、各地方公共団体において速やかに検査を実施することにより、確実に狂犬病感染の有無を確認する」ことが必要されている。それにもかかわらず、今回、著しく脳材料が変質していたため適切に検査できなかった可能性があるとはいえ、自治体による検査が実施されなかった事実は、我が国の野生動物を対象とした狂犬病検査体制に課題があることを改めて示している。なお、アブラコウモリからは新種のリッサウイルスが最近、台湾において分離されているため、日本にも同様のリッサウイルスが存在する可能性は完全には否定できない現状にある。野生動物の咬傷事故に伴う正しいリスクの情報を共有することが極めて重要であると考えられた。また今回の事例では鳥獣捕獲許可を得るのに 5 日もの

時間が必要であったため、自治体関係部局の緊密な連携を通じて、この時間をできるだけ短縮する必要性が浮かび上がった。今後、各自治体において、A群の動物を対象とした強固な狂犬病検査体制を構築するには、自治体の衛生主管部局および環境主管部局の体制および連携の強化が鍵となると考えられた。

上記を裏づけるように、今回、毎年、野生動物の狂犬病検査の結果を報告している東京都に聞き取り調査を実施した結果、衛生主管部局および環境主管部局の緊密な連携が取られていることが明らかとなった。環境局が担当する既存の事業（疥癬罹患野生動物の回収）と連動させることで、省力的に検体が収集されている点は興味深く、他の自治体で検査体制を構築する上で大いに参考になると考えられた。

「狂犬病のリスク評価とそれを用いた提言」 (研究分担者 西浦博)

本研究では、年齢別の予防接種歴を再構築した。公表されている予防接種効果の推定値を利用することにより、日本における犬個体群の狂犬病に対する免疫保有割合を定量化することに成功した。予防接種確率はカレンダー時刻と年齢の関数としてモデル化し、計算の結果、狂犬病に対する免疫保有割合は2021年時点で64.3%であると推定された。また、予防接種サイクルを仮想的に変化させることで、いくつかの現実的に起こる可能性が高いシナリオを検討した。0歳時の予防接種割合が低くなると、免疫保有割合は僅かに低下すると考えられた。また、未接種犬への予防接種が飛躍的に拡大した場合（例：2倍、3倍の接種割合を達成した場合）、免疫保有割合は80%を超えると考えられた。他方、年1回の予防接種サイクルが2年ごとに延長された場合、免疫保有割合は5年以内に40%以下に低下すると考えられた。

飼い犬の中で狂犬病に対する免疫保有割合を定量化したのは、われわれの知る限り本研究が初めてである。推定された免疫保有割合に関して、狂犬病の基本再生産数(R_0)は、1914年から1933年にかけて大阪で発生した過去の記録に基づいて、2.42 (90%信頼区

間：1.94、2.91)と推定されている。免疫保有個体が個体群の中にランダムに存在することを仮定すると、集団免疫を達成するための閾値は58.7% (90%信頼区間：48.5、65.6)と計算される。アフリカとアジアでの疫学研究では、野良犬の数の減少に伴い、狂犬病の R_0 は多くの地域で現在2.0を下回っていると推定されている。これらの事実を考慮すると、現状の日本における免疫保有割合は、狂犬病の大規模流行を防ぐのには十分であると考えられる。本研究の結果から、毎年の狂犬病予防接種プログラムが現在の犬個体群の保護に寄与していることが示された。

また、集団免疫に関して、年1回の接種を2年に1回に緩和することで、免疫保持割合が集団免疫によって流行を防ぐための閾値を下回る可能性があることが示唆された。現在、狂犬病に感染した動物個体が日本に輸入される確率は非常に小さいと推定されている。また、現行の毎年接種政策の費用便益性は疑問視されている。これらのエビデンスを踏まえ、予防接種の周期を緩和するという将来的なシナリオの可能性を検討した。残念ながら、2年に1回の接種をするという選択肢は十分な集団免疫を維持するには不十分であることが示唆された。もちろん、将来の飼い主の予防接種行動を予測することは困難であるが、楽観的シナリオにおいても悲観的シナリオにおいても、狂犬病に対する免疫を有する犬の総数が大幅に減少することが確認された。また、都道府県毎の隔年接種シナリオ分析では狂犬病の R_0 が2.42よりも小さかった場合でも多くの都道府県においても集団免疫閾値を下回ることが示唆された。

日本における狂犬病に対する集団免疫レベルを向上させるための課題は以下の通りである。第一に、0歳の免疫保有割合が他の年齢層に比べて低いことである。0歳の犬個体群が最も狂犬病に感染しやすいが、モデル内で0歳の接種確率を上昇させても、全体の免疫保有割合を劇的に上昇させることはできなかった。第二に、ある年に未接種の犬はその翌年に接種する可能性が低く、翌年の予防接種確率を上昇させることは、全体の免疫保有割合を上昇させるのに非常に有効である。日本では、犬の出生時平均寿命は約13.7~14.8

歳であり、アフリカ諸国（1.1～5.0歳）よりも長い。このことは、過去にワクチン未接種の飼い主を対象とした公衆衛生的アプローチが、最も効率的に免疫個体群数を増加させることを意味する。狂犬病予防接種の毎年義務接種および集団ワクチン接種の機会に関する飼い主の知識を向上させることにより、予防接種割合が向上する可能性がある。このような取り組みは、獣医師または地方自治体を通じて、予防接種歴のない犬の飼い主に焦点を当てることができる。

都道府県毎の免疫保有割合は西日本の方が低い傾向にあり、西日本の飼い主への接種勧奨のアプローチが効率的に日本全体の免疫保有割合を増加させる可能性がある。また、都道府県ごとの免疫保有割合に影響を与える因子としては、動物病院数と飼い主のCOVID-19ワクチン2回目接種割合が関連しており、動物病院数の増加やアクセス向上、飼い主のワクチンや医療に関するヘルスリテラシーの向上が免疫保有割合の増加と関連することが示唆された。また、MGWRモデルが免疫保有割合と影響因子の関連を見る際に一番当てはまりが良いモデルであったことから、動物病院数と飼い主のCOVID-19ワクチン2回目接種割合は空間的に関連のスケールが異なると考えられる。バンド幅の推定値が45であったことから、比較的広い範囲の従属性、空間的自己相関があることを示唆しており、ある都道府県の免疫保有割合は、その都道府県の特性だけでなく、周辺の都道府県の影響を受けている可能性がある。

本研究には4つの技術的限界があった。第一に、再構築された犬の個体数に未登録犬を含んでいないため、個体群数を過小評価している。従って、このモデルでは狂犬病に対する感受性群割合の算出は過小評価につながる可能性がある。しかし、野良犬の数は犬の総個体数に比べて非常に少ないが、未登録犬含めた犬個体群は約700万頭以上存在すると推定されている。しかし、また、近年の登録頭数や申請件数の減少は0歳時点での平均寿命などの長期的な個体群動態への影響は少なく、モデルへの影響は少ないと考えられる本研究では構築した数理モデルを未登録犬も含めた犬個体群の予防接種割合に適合させてお

り、未登録犬も加味した免疫保有割合を推定している。第二に、犬の0歳時の予防接種割合は直近20年間一定であると仮定した。第三に、本調査は便宜的なサンプリングであるため、日本の犬の飼い主の全人口を代表しているわけではない。例えば、健康やワクチン接種に関してコミュニケーションを取りたがらず、調査にあまり協力的でない飼い主を抽出していない可能性がある。第四に、犬種を考慮していない。また、全都道府県の飼い主の接種傾向が同一と仮定している。

「人（邦人）における狂犬病対策の課題とその対応策の検討」（研究分担者 西園晃）

国内におけるヒトへの狂犬病対策は、そのほとんどが海外での咬傷曝露に引き続く曝露後ワクチン接種（PEP）と海外渡航前の高リスク者への予防ワクチン接種（PrEP）に限られる。それは、狂犬病予防法での国内での清浄化が維持されているためである。

今後国内に狂犬病動物が流入・常在化し、わが国がもはや狂犬病清浄国ではないとされた場合には、ヒトへの狂犬病対策として、他の狂犬病常在国と同様の対応（咬傷曝露者へPEPの順守）を進めるべきで、この場合ワクチンの安定供給と共に、抗狂犬病グロブリン製剤の国内備蓄などの措置が必須である。

一方、グローバル化による人流の増加が、狂犬病予防法制定当時とは大きく異なっている現在では、今後の日本の狂犬病対策のあり方を再考する必要もある。我が国が現在と同じく狂犬病清浄国であり続け、これまで通り、人、特に邦人に対する海外狂犬病流行地での動物（特にイヌ）に対する対策としては、海外渡航の際のリスク管理としてのPrEPのみならず、輸入（帰国後）狂犬病患者からの感染リスクなども想定して、それを取り巻く家族や医療従事者に対する狂犬病対策の提言も重要になる²⁾。

今後コロナ禍以前のように国際的な交流・渡航が増加すれば、動物曝露を受けた入国者の再度の増加と狂犬病患者の流入の懸念、必要に見合ったワクチン等の供給状況など引き続き注視しておく必要がある。国内のワクチン供給体制についての継続調査では、

2022年では国内承認、未承認を含め約87,000ドーズであり、2021年より29,000ドーズ増加していた。少なくとも緊急対応に足る量のワクチンの国内備蓄は確保されていると考えられた。

「狂犬病ガイドライン2013」³⁾—日本国内において狂犬病を発生した犬が認められた場合の危機管理対応—では、主にPEPの適用の判断に主眼が置かれていたが、これまで注目されてこなかった輸入狂犬病患者の対応にあたる医療関係者などへの曝露対応とPEPに関する国内での知見や対応に関しての詳細な記載は無く、この点に焦点を当てた検討を行った。その結果、狂犬病患者の治療に対応した医療従事者に対する米国とわが国の事例でのヘルスケアワーカー(HCWs)に対するPEPに関する文献調査⁴⁾では、曝露した可能性のある医療従事者に対する曝露後予防はほぼ適切に行われてはいたが、今後も国内においても同様な事例が発生する可能性も考慮し、患者家族や医療現場における狂犬病曝露のリスクアセスメント策定を進める必要がある。

「狂犬病に対する獣医師及び関係者の意識改革のための対応策」(研究分担者 井上智)

現在、日本は狂犬病清浄国であるが、近隣アジア諸国で報告の増えている野生動物の狂犬病や、経済・流通・観光などのグローバル化による人や動物の国境を越えた頻繁な移動等を考えると、海外から国内に狂犬病が侵入した場合の備えや国内の野生動物に狂犬病が侵淫していないことを示すためのモニタリングやサーベイランスなどの体制を維持しておくことの重要性が理解される。市中で狂犬病が発生した場合に迅速かつ冷静な初動対応を行うためには獣医師及び関係者における適切な危機意識の維持とともに平時における危機対応の訓練が必要であることから、狂犬病の予防対策に関わる獣医師、自治体、関係大学機関等の関係者とともに、危機意識の改革につながる狂犬病の発生等に備えた研修や実習を効果的に支援する啓発資料および教材等の収集および検討を行った。

狂犬病の対策に係る多様なステークホルダー(公衆衛生獣医師、臨床獣医師、動物看護師等およびアカデミー等)の特性とその役割に応じた研修・実習・演習を支援する資料や

教材等を自治体の担当部局間で共有することによって、清浄国に必要な狂犬病の対策を強化するために必要となる教育、知識、技術、ワンヘルス・アプローチ連携、リスクコミュニケーション等の普及が容易となり、また、獣医大学および動物看護大学における卒前・卒後の獣医公衆衛生学教育や市中の臨床獣医師および市民に対する効果的な意識の改革方法を検討することによって、狂犬病対策に必要な科学的根拠の普及、将来の公衆衛生獣医師の育成、狂犬病が疑われる事例の初動対応の要となる獣医臨床と自治体担当者との連携強化などへの波及効果が期待され、国や自治体の狂犬病体制整備の強化につながると考えられた。

E. 結論

「統括と関係機関との意見交換および調整」(研究代表者 前田健)

- これまで迷入動物の狂犬病検査はすべて陰性であるが、依然として東南アジアからのコンテナ迷入動物(特に猫)が多い。迷入動物に対する対策の強化が必要であると考えている。
- ワクチン接種動物への接種後の体調管理の必要性などを考慮すると多くの関係者が集団接種より個別接種への移行が動物愛護的に優れていると考えている。公衆衛生的観点と動物愛護的観点から総合的に考える必要がある。
- 獣医療現場では動物用ワクチンとしては1頭1バイアル品があることが要望されているが、生産現場では多くの課題があることが判明した。
- マイクロチップの導入により狂犬病対策における獣医療現場で課題が多い。
- 犬での狂犬病抗体保有状況を調査する必要性が改めて指摘された。実施体制の構築を検討する必要がある。
- 野生動物において狂犬病検査を実施するための課題を抽出することが求められている。地方行政の指導の下、積極的実施のための方策を検討する必要がある。

「狂犬病を含むリッサウイルスの診断・予防に関する研究」(研究代表者 前田健)

- ・ 現行の RABV-N-mAb を使用した診断ではほぼ全てのリッサウイルスを検出できるが、RABV 以外のリッサウイルスに対する防御に関しては現行の狂犬病ワクチンのみでは不十分であり、新たな対策が必要である。
- ・ MNA 細胞で数回継代したことにより、M タンパク 80 番アミノ酸残基に M(D80N) の変異が認められた。この変異は、MNA 細胞のみならず、マウスの脳においても増殖性に関与していることが明らかとなった。この変異は in vivo・in vitro ともにマウス神経親和性に関与している変異であることが明らかとなった。
- ・ 新規開発した狂犬病 G タンパク質 mRNA ワクチンはマウスに狂犬病ウイルス感染防御レベルの中和抗体を誘導した。今後リッサウイルス属を広範囲に抑制するワクチンや、他のウイルス感染症に対する新規ワクチン開発の新たな基盤となることが期待される。

「野生動物における狂犬病の調査とその対応策の検討」(研究分担者 伊藤直人)

本年度は、計 9 例の野生動物検体を対象としての狂犬病検査を実施した結果、いずれも陰性を確認した。今回、いずれの検査においてもスムーズに結果を得ることができたことから、基本的な設備および技術があれば検査実施は可能であることが確認できた。

一方、野生動物検体の収集については、市町村担当者、狩猟免許保有者・民間業者との連携が検査体制の構築の鍵となることが改めて強調された。また、咬傷事故を起こした野生動物 (A 群) の検査体制が不十分な自治体が存在することも今回の調査を通じて明らかとなった。野生動物に限らず、犬等を対象とした検査体制も不十分な自治体も存在する可能性が高い。

今後、このような状況を改善するためには、都道府県の衛生主管部局および環境主管部局の間に緊密な連携体制を構築すると同時に、市町村担当者や民間業者等との連絡体制の構築も鍵となることが強く示唆された。また、国 (国立感染症研究所を含む厚生労働

省) や大学等による技術的な支援もさらに強化していく必要があると考えられた。

「狂犬病のリスク評価とそれを用いた提言」(研究分担者 西浦博)

本研究は日本の飼い犬の個体群は集団免疫によって狂犬病の感染機会から守られていることが示された。しかし、都道府県単位では、集団免疫閾値を下回っている県があるなど異質性があり、毎年接種政策を緩和した場合、免疫保有割合の閾値を下回ることが示唆された。動物病院数の増加やアクセス向上、飼い主のヘルスリテラシーの向上、予防接種をさせていない飼い主への接種勧奨が日本における飼い犬の免疫保有割合を増加させ、動物病院数の増加やアクセス向上、飼い主のヘルスリテラシーの向上を図ることに寄与する。

「人 (邦人) における狂犬病対策の課題とその対応策の検討」(研究分担者 西園晃)

わが国の人における狂犬病対策の課題の抽出とその対応策の検討を主題とし、邦人における狂犬病対策の現状と問題点の抽出とその対策を中心に検討した。これまでは狂犬病流行地など海外渡航者向けの対応に主な注目が向けられていたが、国内実臨床の現場で狂犬病患者を診断する可能性もあり得ることから、対応にあたる医療従事者への意識づけのための方策と発生時対応も必要であり、彼らに対する狂犬病ワクチン接種のためのリスク分析と対策が求められた。また 2024 年 2 月には、国内で飼育されていたイヌが、狂犬病予防法による定期予防接種を受けずに 12 人の住民に咬傷を負わせる事件が起きたことから、清浄国であるわが国においても狂犬病の重要性を継続して周知しておく必要がある。

「狂犬病に対する獣医師及び関係者の意識改革のための対応策」(研究分担者 井上智)

狂犬病の対策に係る多様なステークホルダー (公衆衛生獣医師、臨床獣医師、動物看護師等およびアカデミー等) の特性とその役割に応じた研修・実習・演習を支援する資料や教材等を自治体の担当部局間で共有すること

で、清浄国に必要な狂犬病の対策を強化するために必要となる教育、知識、技術、ワンヘルス・アプローチ連携、リスクコミュニケーション等の普及とともに、獣医大学および動物看護大学における卒前・卒後の獣医公衆衛生学教育や市中の臨床獣医師および市民に対する効果的な意識の改革を促進して多様なステークホルダー間の連携強化などに波及効果が期待され、国や自治体の狂犬病体制整備の強化につながると考えられた。

F. 健康危機情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Inoue Y, Kaku Y, Harada M, Ishijima K, Kuroda Y, Tatemoto K, Virhuez-Mendoza M, Nishino A, Yamamoto T, Inoue S, Matsuu A, Maeda K*. Cross-neutralization activities of antibodies against 18 lyssavirus glycoproteins. *Jpn J Infect Dis.* 2023 Dec 28. doi: 10.7883/yoken.JJID.2023.400.
2. Harada M, Matsuu A, Kaku Y, Okutani A, Inoue Y, Posadas-Herrera G, Inoue S, Maeda K*. Single Amino Acid Substitution in the Matrix Protein of Rabies Virus Is Associated with Neurovirulence in Mice. *Viruses.* 2024; 16(5):699.
3. Inoue Y, Kaku Y, Harada M, Ishijima K, Kuroda Y, Tatemoto K, Virhuez-Mendoza M, Nishino A, Yamamoto T, Park ES, Inoue S, Matsuu A, Maeda K. Establishment of serological neutralizing tests using pseudotyped viruses for comprehensive detection of antibodies against all 18 lyssaviruses. *J Vet Med Sci.* 2024 Jan 26;86(1):128-134.
4. Itakura Y, Tabata K, Saito T, Intaruck K, Kawaguchi N, Kishimoto M, Torii S, Kobayashi S, Ito N, Harada M, Inoue S, Maeda K, Takada A, Hall WW, Orba Y, Sawa H, Sasaki M. Morphogenesis of Bullet-Shaped Rabies Virus Particles Regulated by TSG101. *J Virol.* 2023 May 31;97(5):e0043823.
5. Kimitsuki K, Khan S, Kaimori R, Yahiro T, Saito N, Yamada K, Nakajima N, Komeno T, Furuta Y, Quiambao BP, Virojanapirom P, Hemachudha T, Nishizono A. Implications of the antiviral drug favipiravir on rabies immunoglobulin for post-exposure prophylaxis of rabies in mice model with category III-like exposures. *Antiviral Res.* 2023 Jan;209:105489.
6. 西園晃、「帰国者における狂犬病ワクチン接種の状況」病原微生物検出状況 IASR, 2023, 44(2) (No.516), 24-25.
7. Mauhay JD, Saito N, Kimitsuki K, Mananggit MR, Cruz JL, Lagayan MGO, Garcia AM, Lacanilao PM, Yamada K, Saito-Obata M, Manalo DL, Demetria CS, Quiambao BP, Nishizono A. Molecular Analysis of Rabies Virus Using RNA Extracted from Used Lateral Flow Devices. *J Clin Microbiol.* 2023 Mar 23;61(3):e0154322.
8. Demetria C, Kimitsuki K, Yahiro T, Saito N, Hashimoto T, Khan S, Chu MYJ, Manalo D, Mananggit M, Quiambao B, Nishizono A. Evaluation of a real-time mobile PCR device (PCR 1100) for the detection of the rabies gene in field samples. *Trop Med Health.* 2023 Mar 17;51(1):17.
9. Cruz JL, Garcia AM, Saito N, Lagayan MGO, Dela Peña RC, Usana MS, Agustin SP, Tattao JZ, Mamauag CV, Ducayag OP, Nabus HLF, Flores PDDL, Fabon RJA, Peñaflor RP, Viñas DCG, Limsan CA, Bernales RP, Llamas MET, Balopeños LE, Morales RG, Migriño AMCV, Calunsag OJS, Datoy JJ, Palma KY, Sepulveda MCB, Eng MNJ, Moscoso JS, Julabar SMF, Mauhay JD, Espino MJM, Javier CJM, Kimitsuki K, Nishizono A. Evaluation of lateral

- flow devices for postmortem rabies diagnosis in animals in the Philippines: a multicenter study. *J Clin Microbiol.* 2023 Nov 22:e0084223.
10. 西園晃、「ボルナウイルス科/フィロウイルス科/パラミクソウイルス科/ニューモウイルス科/ラブドウイルス科」、新型コロナウイルス感染症時代に忘れてはならないウイルス感染症、臨床と微生物、2023、335: 47-52.
 11. Chiho Kaneko, Kentaro Yoshii, Yumi Kirino, Shintaro Kobayashi, Genki Arikawa, Akitoyo Hotta, Naoaki Misawa, and Satoshi Inoue. (2023) 5 The 'World Café': Strengthening rabies prevention with the Government-Academia collaboration in Japan. In: Eds V. Slack et al. *One Health for Dog-mediated Rabies Elimination in Asia.* CAB International 2023. p47-59.
 12. Wilaiwan Petsophonakul and Satoshi Inoue. (2023) 4 One Health Approach to control canine rabies in Thailand: The Chiang Mai Model. In: Eds V. Slack et al. *One Health for Dog-mediated Rabies Elimination in Asia.* CAB International 2023. P34-46.
2. 学会発表
1. 雨宮優理、井上智、前田健、西浦博「都道府県別の犬個体群における狂犬病免疫保有割合の推定と影響因子の分析」日本衛生学会（2024年3月・鹿児島）
 2. 原田倫子、松鶴彩、朴ウンシル、加来義浩、井上雄介、黒田雄大、立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza、西野綾乃、山本つかさ、井上智、前田健「狂犬病ウイルスのVero細胞での増殖に重要な5つのアミノ酸の同定」第70回日本ウイルス学会学術集会、2023年9月28日
 3. 井上雄介、加来義浩、松鶴彩、原田倫子、石嶋慧多、黒田雄大、立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza、西野綾乃、山本つかさ、井上智、前田健「18種類のリッサウイルスの交差反応性」第70回日本ウイルス学会学術集会、2023年9月28日
 4. 川口虹穂、板倉友香里、井上智、前田健、伊藤直人、澤洋文、大場靖子、佐々木道仁「末梢組織における狂犬病ウイルスの固定毒と街上毒の感染性の比較 Comparison of the viral infectivity between the fixed and street strains of Rabies virus in peripheral tissues」2023年12月6日～8日
 5. 雨宮 優理、井上 智、前田 健、西浦 博. 日本における犬個体群の狂犬病に対する免疫保有割合の推定と接種間隔の影響評価. 第82回日本公衆衛生学会総会. 登録番号:P-1206-4. 〒305-0032 茨城県つくば市竹園 2-20-3 つくば国際会議場. 2023年11月. (ポスター発表).
 6. 雨宮 優理、西浦 博. 東南アジア地域における狂犬病の空間リスク評価. 第34回日本疫学会学術総会. 演題番号:P02-2-18. 〒520-8520 滋賀県大津市におの浜 4-7-7. 2024年2月. (ポスター発表).
 7. 雨宮 優理、井上 智、前田 健、西浦 博. 都道府県別の犬個体群における狂犬病免疫保有割合の推定と影響因子の分析. 第94回日本衛生学会学術総会. 演題番号:007-01. 〒892-0816 鹿児島市山下町 14-50 かがしま県民交流センター. 2024年3月. (口頭発表).
 8. ワンヘルスの視点からの狂犬病とその予防、西園晃、第96回日本細菌学会総会シンポジウム「ワンヘルスの基礎と実践のフロントランナー」、2023. 3. 15-17、国内（姫路市）、口頭
 9. わが国における狂犬病対策の課題とその対応策の検討、西園晃、第93回日本感染症学会西日本地方回学術集会、2023. 11. 9-11、国内（富山市）、口頭
 10. わが国における狂犬病対策の課題とその対応策の検討、西園晃、橋本武博、福島慎二、野崎康伸、グローバルヘルス合同大会2023、2023. 11. 24-26、国内（東京都）、口頭
 11. 狂犬病ワクチン接種後の狂犬病ウイルス抗体価に関する研究、福島慎二、西園

- 晃、橋本武博、濱田篤郎、第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会、2023. 10. 21-22、国内（静岡市）、口頭
12. Exploring Host Gene Expression Dynamics in Lymph Node Inoculated with Different Pathogenic Rabies Virus. Kazunori Kimitsuki, Akira Nishizono. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSPP), Viral Diseases Panel Meeting, March 7 - 8, 2024, Incheon, South Korea, 国際、口頭
 13. Morphological and Pathological Features of Oita Virus, a Bat-Borne Rhabdovirus. Sakirul Khan, Akira Nishizono. 2024 International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim, March 5-6, 2024, Incheon, South Korea, 国際、ポスター、U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSPP), Viral Diseases Panel Meeting, March 7 - 8, 2024, Incheon, South Korea, 国際、口頭
 14. 井上 智. [講演抄録] 狂犬病のバイオセーフティとワクチン. JBSA Newsletter, 第 13 巻, 第 3 号, 28-30 (11 月 1 日発行), 2023
 15. 井上 智. [寄稿論文] 国や自治体で働く公衆衛生獣医師の魅力と特性を活用した学術強化のすすめ. 獣医公衆衛生学研究 (Journal of Japan Association of Public Health Veterinarians), 第 26 巻, 第 2 号, 20-28 (3 月発行), 2024
 16. Wilaiwan Petsophonakul, Satoshi Inoue, Masaru Sato. Epidemiological dynamics of rabies in Chiang Mai and strengthening control by introducing the One Health Approach. ニュースレター, 狂犬病臨床研究会 (The Japan Society of Clinical Study for Rabies), Vol.16, 15-38 (3 月), 2024 (Petsophonakul Wilaiwan, 井上 智, 佐藤 克. チェンマイにおける狂犬病の疫学動態とワンヘルスアプローチの導入による管理の強化)
 17. 井上 智, 堀田明豊, 伊藤睦代. 解説: 狂犬病におけるバイオセーフティ (ウイルスの取り扱いにおけるリスクとワクチンの役割). The Japanese Journal of Biosafety, Vol.1 (1), 1-11, March 2024 (Satoshi Inoue, Akitoyo Hotta, Mutsuyo Takayama. Handling of viruses and the role of vaccines in rabies)
3. 講演会
 1. 前田 健「動物由来感染症の現状」ペストコントロールフォーラム千葉大会 特別講演開催日時: 2024 年 2 月 8 日
 2. 前田 健「人獣共通感染症: ワンヘルスの視点から」令和 5 年度第 41 回日本獣医師会獣医学術学会年次大会—シンポジウム「ワンヘルスの架け橋: 日本とアジアにおける人獣共通感染症と教育の展望」2023 年 12 月 3 日
 3. 前田 健「動物由来感染症と One Health アプローチ」第 32 回感染研シンポジウム「One Health アプローチ始動中—連携強化に向けて—」2023 年 5 月 22 日
 4. 前田 健「One Health アプローチ: 動物から学ぶ新興感染症」第 2 回ワンヘルスネットワークフォーラムセミナー「感染症の新たな課題 ~インフルエンザ、新型コロナ、ワンヘルス、そしてリスクコミュニケーション」2023 年 12 月 2 日
 5. 前田 健「動物由来感染症; ワンヘルスアプローチの重要性」令和 5 年度地方保健総合推進事業 地方衛生研究所東海・北陸ブロック地域リファレンスセンター連絡会議 2023 年 11 月 21 日 WEB
 6. 前田 健「ポストコロナのズーノーシス対策: One Health アプローチ」第 23 回 人と動物の共通感染症研究会 学術集会 教育講演 2023 年 10 月 28 日
 7. 前田 健「One Health アプローチ—動物由来感染症を知る—」第 26 回アルボースセミナー 2023 年 10 月 19 日 (オンラインセミナー)

8. 前田 健「One Healthの実践」2023年度 短期研修 食肉衛生検査研修 2023年6月22日
 9. 「続どうする？どうなる？狂犬病ワクチン」, 西園晃, 第12回トラベラーズワクチン講習会, 2023/1/22, 国内, 口頭
 10. Park C-H., Grace B.A., Inoue S. Online training network system for histopathological diagnosis of rabies using digital pathology (High-resolution image). The project for the establishment of the One Health prevention and treatment network model for the elimination of rabies in the Philippines 3rd scientific meeting. JICA-AMED/Oita university/ JAPOHR/ RITM/ DA-BAI. June 21st, 2023. The Bayleaf Hotel, Manila, Philippines.
 11. 井上 智. 狂犬病というズーノーシス：病態とバイオセーフティ. 第22回さいたま市狂犬病予防協会定期総会・講演. 2023年7月5日. さいたま市狂犬病予防協会. 大宮ソニックシティ, さいたま市, 埼玉県
 12. 井上 智. 狂犬病のバイオセーフティとワクチン. 第11回バイオセーフティシンポジウム. 2023年9月7日. 日本バイオセーフティ学会. 予防衛生協会. つくば, 茨城県
 13. 井上 智. 清浄国における狂犬病の検査. 令和5年度狂犬病ブロック技術研修会(東北ブロック). 2023年12月18日-20日. 主催：厚生労働省健康局結核感染症課. 国立感染症研究所村山庁舎(6号棟講義室・実験室, 2号棟動物舎解剖室), 武蔵村山市, 東京都.
 14. 井上 智. 狂犬病の発生を想定した現場対応を準備について(獣医師からのワンヘルスアプローチ). 令和5年度狂犬病予防注射指定獣医師事業推進会議. 2024年1月28日. 宮崎県獣医師会. TKPガーデンシティ PREMIUM 仙台西口, 仙台市, 宮城県
 15. 井上 智. 狂犬病の体制整備に関する課題：野生動物調査(野生動物調査のための簡易な解剖と検査の方法). 第11回九州・沖縄地区狂犬病診断研修会. 2024年1月31日-2月2日. 主催：宮崎大学産業動物防疫リサーチセンター・宮崎県福祉保健衛生管理課・厚生労働省健康局結核感染症課. 宮崎大学木花キャンパス(附属図書館3階)・同清武キャンパス(医学部第4実習室), 宮崎市, 宮崎県.
 16. 井上 智. 狂犬病とは：疑い事例への対応. 第11回九州・沖縄地区狂犬病診断研修会
 17. 2024年1月31日-2月2日. 主催：宮崎大学産業動物防疫リサーチセンター・宮崎県福祉保健衛生管理課・厚生労働省健康局結核感染症課. 宮崎大学木花キャンパス(附属図書館3階)・同清武キャンパス(医学部第4実習室), 宮崎市, 宮崎県.
 18. 康局結核感染症課. 宮崎大学木花キャンパス(附属図書館3階)・同清武キャンパス(医学部第4実習室), 宮崎市, 宮崎県.
 19. 井上 智. [特別セミナー] 獣医公衆衛生の視点から見た小動物歯科の魅力：医・歯・薬・看護とのワンヘルスアプローチ. 第32回日本小動物歯科研究会(症例検討会・総会). 2024年3月24日. 日本所動物歯科研究会. 品川フロントビル, 港区, 東京都
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

別添 4

令和 5 年度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)
「我が国の狂犬病清浄性の検証及び関係機関の連携強化のための研究」
分担研究報告書

狂犬病関係者との意見交換および課題抽出

研究代表者	前田 健	(国立感染症研究所・獣医科学部)
研究分担者	西浦 博	(京都大学)
研究分担者	西園 晃	(大分大学 医学部・教授)
研究分担者	伊藤 直人	(岐阜大学 応用生物科学部・教授)
研究分担者	井上 智	(国立感染症研究所・獣医科学部)

研究要旨：国内の狂犬病対策における問題点の抽出とその解決を目指して、関係各位と意見交換した。動物検疫所関係者、日本獣医師会関係者、動物用狂犬病ワクチンメーカー、獣医師などと意見交換を行うとともに、情報共有した。得られた要望や課題に関しては、研究班としての意見を取りまとめた。

A. 研究目的

狂犬病予防法が 1950 年に施行されて、犬の登録義務、ワクチン接種義務、動物検疫により、1957 年の猫での発生を最後に国内における動物での発生はない。一方、人では 1954 年の最後の国内発生以降、東南アジアからの帰国者あるいは来日外国人で、1970 年 1 名、2006 年 2 名、2020 年 1 名発生している。国内動物検疫では 2005 年に「動物の輸入届出制度」が実施され、狂犬病感染動物の侵入防止に向けた対策強化されている。我が国は狂犬病予防法ならびに関係者の努力の成果として、世界でも稀な狂犬病清浄国となっている。しかし、1950 年に制定された狂犬病予防法に関しては、現状に合致しない問題点も存在している。また、2022 年からはマイクロチップ (MC) の装着義務化なども施行され、販売業者には MC の装着義務、それ以外には装着努力義務が課された。MC が装着されていない犬と装着された犬が共存するようになり、鑑札をつけていないイヌが多くなる可能性が懸念され、咬傷発生時あるいは狂犬病発生時の際に鑑札をつけていないイヌへの対応が困難な可能性が考えられる。

先の研究班で、狂犬病予防法に関する課題を抽出した。また、関係機関との意見交換により、狂犬病ワクチン接種に関わる課題も明らかとなった。解決に至った課題がある一方、多くの課題で更なる検討が必要となった。特に、動物の狂犬病を最初に診断する可能性が高い獣医師並びに獣医療関係者への狂犬病に対する意識改革のための方策と発生時対応、野生動物での検査体制と狂犬病発生時の対策、狂犬病患者を診断する可能性が高い医師・看護師への意識改革のための方策と発生時対応、狂犬病ワクチン接種に関わるリスク分析などが挙げられた。

我が国を世界でも稀な狂犬病の清浄国へと導いた狂犬病予防法であるが、清浄化後の更なる進化が問われている。狂犬病予防に関わる多くの関係者との連携を強化し、意見交換を行い、昨今注目されている感染症対策の見本となるような対応を提言することを目標とする。

B. 研究方法

・令和 4 年度から検討している狂犬病予防接種、動物用ワクチン製造・販売に加え、人用

ワクチン製造・販売、狂犬病発生時対応、動物検疫との連携に関する課題を明確化する。

(倫理面への配慮)

なし

C. 研究結果

動物検疫所と連携して、コンテナ迷入動物の狂犬病検査対応を行っている。

関係者からの要望及び質問に関して班員全員でメール審議を繰り返し、添付のように回答した(資料1)。

日本獣医師会関係者と狂犬病予防対策に関して意見交換を行った(資料2)。

動物用狂犬病ワクチンに関する関係者意見交換会を実施して意見交換を行った(資料3)。

狂犬病対策に大きく関わっている獣医師の先生2名から問題提起と情報提供を受けた(資料4, 5)。

D. 考察

本年度の関係者の意見交換で多くの点で意見の一致は認められたものの、いくつかの課題が提起された。

- ・ 野生動物のサーベイランスの実施率が低い、実施を拡大するための対策の検討の必要性。令和6年度以降の課題
- ・ 「集団接種」を廃止・縮小している自治体が判明してきている。それによる影響を評価する必要性
- ・ 国内の犬の中和抗体保有率調査の実施をすべき。長期的に実施すべき
- ・ 犬用狂犬病ワクチンの1頭1バイアルへの移行にかかわる課題
- ・ マイクロチップにおける課題が存在。令和6年度の調査に期待

E. 結論

- ・ 依然として東南アジアからのコンテナ迷入動物(特に猫)が多い。しかし、これまですべて陰性である。

- ・ 多くの関係者が集団接種より個別接種への移行が動物愛護的に優れていると考えている。公衆衛生的観点と動物愛護的観点から総合的に考える必要がある。
- ・ 獣医療現場では動物用ワクチンとしては1頭1バイアル品があることが要望されているが、生産現場では多くの課題があることが判明した。
- ・ マイクロチップの導入により狂犬病対策における獣医療現場で課題が多い。
- ・ 犬での狂犬病抗体保有状況を調査する必要性が改めて指摘された。実施体制の構築を検討する必要がある。
- ・ 野生動物において狂犬病検査を実施するための課題を抽出することが求められている。地方行政の指導の下、積極的実施のための方策を検討する必要がある。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

3. 講演会

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

資料 1

要望及び質問に関する研究班としての回答の作成

要望 1. 犬の死亡届の添付書類である鑑札及び注射済票について原本提出を不要とすること

検討案：鑑札・マイクロチップ・注射済票は狂犬病発生時にワクチン接種犬・飼育犬等を判別するための重要な役割を担っている。鑑札・マイクロチップを装着していない犬が捕獲された際、非飼育犬と判断される。狂犬病の注射済票がない場合はワクチン非接種犬とみなされる。犬の登録とワクチン接種を義務づけることにより、狂犬病対策をすすめている現在において、鑑札及び注射済票は飼育犬やワクチン接種犬と非飼育犬やワクチン非接種犬を鑑別するのに現在も重要な役割を占めている。そのような状況で、鑑札や注射済票が別の犬に転用されることを危惧するため、現在においては死亡届の際に鑑札及び注射済票の提出は必要であると考えらる。

要望 2. 狂犬病注射について、「4月1日から6月30日までの間に1回受けさせなければならない」とする現行の規定から、通年接種を可能とするなどの見直しを求める。

検討案：現状1年に1回の定期接種を行うことは義務になっている。また、そのワクチン接種のための時期を4月1日から6月30日までに限って行うことも義務付けられている。接種時期を指定することにより1年に1回のワクチン接種を飼育者に促進する機会としては利点を有する。また、集団接種を促してワクチン接種率を上昇させるという意味でも利点も大きいと考える。一方、91日齢以上のイヌにおいては30日以内に狂犬病ワクチンの接種が義務付けられており、個別接種が実際に行われているのが現状である。ランダムな通年接種を可能にすると現状のワクチンの効果は1年と示されていることから、ワクチン接種の効果を保証できない場合（最悪約2年の間隔が空くこと）が想定される。ワクチンの効果が1年と示されている現状においては定期の接種が好ましいと考えられる。しかし、市町村レベルでの接種期間の設定の変更は可能にし、通年接種の検討も進めることは可能と考える。

要望 3. これまで詳細情報が得られていなかった海外ワクチンの情報収集（アメリカで各メーカーが免疫持続期間が異なる2種類以上のワクチンを販売する理由等）。

検討案：具体例：メルクの狂犬病ワクチン：

<https://www.merck-animal-health-usa.com/nobivac/nobivac-3-rabies-vaccine>

<https://www.merck-animal-health-usa.com/nobivac/nobivac-1-rabies-vaccine>

テキサス A&M 大学の HP によると、

<https://vetmed.tamu.edu/news/pet-talk/rabies-vaccination-requirements/>

（添付資料をご参照ください）

- ① 州や地域によって法が指定する接種間隔や使用ワクチンが異なる、
- ② 特に猫用のものでは、1年間有効ワクチンのほうが安価で接種直後の副反応が軽いと認識されている（1年有効ワクチンにはアジュバント不含有ワクチンもあり）、ようである。

以上より、米国にて免疫持続期間が異なる狂犬病ワクチンが販売される背景には、各州・地域の法規制の違いと消費者のニーズの存在があると考えられる。

要望 4. R4 研究の続きとして、自治体の野生動物サーベイランスの実施率が低い理由、実施にあたっての課題（複数自治体にヒアリングを実施いただきたい）と具体的な対策の提案

検討案：伊藤先生を中心に班員全員で可能な限り多くの都道府県からご意見をいただくとともに、実施率を上昇させるためのご意見を来年度末の班会議に集約させる。

岐阜県・三重県・東京都・大分県・宮崎県（CADICで県と共同研究；ロードキル）を想定しており、感染症対策課からの資料（これまでのサーベイランスの報告資料）を参考とする予定。

要望 5. 「集団接種」を廃止した市町村のその前後の接種率比較（ここ数年で集団接種を廃止した市町村をいくつか探しだして接種率の変化を調べていただくことは可能か）

検討案：2月5日獣医師会との面談により情報収集し、情報を共有して調査方法を検討する。

要望 6. 狂犬病清浄国における集団接種閾値の確認・検討

検討案：資料参照。Rattanaipapong W, Thavorncharoensap M, Youngkong S, Genuino AJ, Anothaisintawee T, Chaikledkaew U, Meeyai A. The impact of transmission dynamics of rabies control: Systematic review. *Vaccine*. 2019 Oct 3;37 Suppl 1:A154-A165. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.035. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30528329.

この論文では70%の接種率の維持が重要であると示されている。

要望 7. 国内の犬の中和抗体保有率の調査実施の可否

検討案：本調査は現時点で必要であり、定期的実施すべき内容かと考える。そのために本研究班でも実施すべきと考える。そのためのサンプリング手法などの統計解析に基づいた調査をする必要がある。西浦先生に依頼して狂犬病の抗体保有率全国調査のためのサンプリング方法を指導していただき、抗体検査を実施する。これに関しては長期的視野が必要であり、調査方法に関しては本年度の班会議で西浦先生に提案いただく。

日本獣医師会との狂犬病予防対策に関する関係者意見交換会要約

【全体要約】

1 狂犬病予防集合注射の必要性

集合注射は普及啓発のチャンスであり、行政施策の遂行上でもメリットがある。集合注射の枠組での個別注射方式への移行は地域事情に応じた検討課題であるが、注射時期を明示することが接種率向上につながる。対応の円滑な実施には自治体と地方獣医師会との間での委託契約が双方にとってメリットが大きい。

2 ワクチン供給の在り方

万一の発生時も見据えた国内メーカーのワクチン供給体制確保が必要である。また、個別注射方式においては現在の 10 頭 1 バイアルワクチンでの残余ワクチン廃棄による無駄が課題である。1 頭 1 バイアルへの移行要望があるが、現時点ではメーカーとの調整が難航している。コストアップはやむを得ないだろう。

3 野生動物のモニタリング

狂犬病に関する国内の野生動物モニタリングは不十分であり、適切な調査体制の構築が必要である。これができない限り侵入や発生の早期発見はできず、防疫施策としてのワクチン接種の必要性は高い。

4 マイクロチップ登録制度の現状と課題

マイクロチップの法定登録が開始されたが、全頭登録ではないことから狂犬病予防対策への対応が難しい。また、飼い主への確実な登録情報更新ができておらず、実効性に課題がある。ペットショップ等による売り手側の登録や獣医師検索を可能とするなどの改善が求められる。

資料 3

各動物用ワクチンメーカーとの動物用狂犬病ワクチンに関する関係者意見交換会 要約

1. 現行の動物用狂犬病ワクチンに関して今後改良する予定はあるか。
40年間使用していて副反応を最小限に抑えていると考えており、現時点では改良予定はない。
2. 1本 10dose で売られているが、要望があれば1本 1dose の製品を作製することは可能か。その場合、末端価格はどれくらい上昇するか。
1dose 品はコストが跳ね上がる。1dose 品製造の許可は得ている。
3. 現行の狂犬病ワクチンに関しては1年1回の接種を基準に有効性が書かれている。1回接種の1年後、2年後、3年後の抗体価などの情報はあるか。
文献によると1年後は75%のイヌが有効抗体を保有していることが報告されている。
4. 有効性評価では1回接種では72%の犬しか有効な抗体価が1か月後に上がっていない。最初は2回接種にするなど何か考えがあるか。
狂犬病予防法では全頭接種となっている。1か月後にブースターをかけるということを全飼い主に周知するのは難しいと考える。
5. 他の犬や猫用のワクチンと同様に、初回接種から1か月後に追加接種した場合の抗体の推移に関する情報はあるか。
文献によると2回接種で1か月後には100%、1年後には92.3%が有効抗体を保有していた。
6. 日本のワクチンは副作用も少ないので海外展開などはどう考えているか。
日本の動物用狂犬病ワクチンの副反応については参考文献である蒲生ら（2008）に記載されている。
7. ワクチン製造本数について毎年何を基準に製造本数を決めているか？
製造本数は前年の売り上げから決めている。
8. 国内では放浪犬が少なくなった現在、猫のほうが狂犬病に感染するリスクが高い可能性もある。猫へのワクチンを積極的に展開することなどは考えていないか。
猫は海外にも連れていくことを鑑みて製造している。2~3000年の歴史の中で狂犬病を広めるのは犬と考える。家猫は増えているが、放浪猫から狂犬病が広まるとは考え辛い。
9. 今後、犬の飼育数が減ってくる。狂犬病ワクチンも安定ではないような気がする。今度に関してどのような対応を考えているか。あるいは希望するか。
犬の数の推移に合わせた製造をするしかないと考えている。世界では、人口の1/10ぐらいが犬の頭数と言われている。日本は1000万頭いるかどうか。まずは、日本の防疫を考えている。
10. 現行の狂犬病対策に関して課題など
今後、飼い主が接種しやすいような法律に変えていくことが必要と考える。
個人的には犬の登録を徹底してもらいたい。
マイクロチップの整備が進んでいない地域がある。そのため狂犬病ワクチンとマイクロチップは別に考えたほうがよい。
狂犬病ワクチン未接種の犬の事故に関する報道もあり、啓蒙が重要と考える。

犬の登録をしていますが、ワクチンを接種していないケースがある。接種の徹底が重要。実際の犬の数とワクチン接種の数が乖離していると考え。登録の徹底が重要。ペットショップからの犬の購入が殆どと思われるため、そこでの登録の徹底をしてほしい。狂犬病の問題は時代の流れで変化していくことは仕方のないことだと考えている。周辺国は汚染されており、日本の状況とのギャップがある。マイクロチップの問題を含め、獣医師会やメーカー等の調整は大変であり各省の連携が大事だと思っている。法律に従うしかないと考えている。飼い主にとって注射しやすい法律に替わっていくのではと個人的には考えている。

参考文献

- 1) 石川ら (1989) 日獣会誌 42 715-20 「細胞順化狂犬病ウイルス RC・HL 株から調整した不活化ワクチンの免疫原性」
- 2) 江副ら (2007) 日獣会誌 60 805-8 「犬等の輸出入検疫規則に定められた注射法による国内狂犬病不活化ワクチンの猫における安全性と有効性」
- 3) 江副ら (2007a) 日獣会誌 60 873-8 「犬等の輸出入検疫規則に定められた注射法による国内狂犬病不活化ワクチンの犬における安全性と有効性」
- 4) 安田ら (2008) 日獣会誌 61 311-4 「国内の狂犬病組織培養不活化ワクチン接種犬の交替保有状況とワクチン接種後の抗体応答」
- 5) 蒲生ら (2008) 日獣会誌 61 557-60 「近年における動物用狂犬病ワクチンの副作用の発生状況調査」

資料 4

問題提起と情報提供（獣医師）

○集合注射における課題

政令市や中核市、東京 23 区の一部では、自治体に獣医師が居る場合もありますが、その他の一般的な市町村には獣医師はいない。

注射を担当する部署は市町村によって異なる。

市町村によっては財政難から、効率化を求める圧力が強く、「集合注射は、獣医師会の仕事」、「犬のことに税金を使うのはおかしい」という認識から、自治体が主催する集合注射を廃止という方針を出してくる市町村が後をたたない状況である。

○ドッグランなどにおける実態

ドッグランやトリミング、ペットホテル、飼い主と一緒に宿泊できるホテル、ペット飼育可のマンションでは、狂犬病ワクチンの接種証明書を提示や登録をしておくことが求められる場合が多くなってきている。

混合ワクチンも重要であるが、法的な根拠がある狂犬病予防接種は、犬をきちんと飼育している証明にもなっている。

○鑑札や済票の装着

小型犬が多くなってから、これらも小型化している。

また、首輪につけやすいように、ホルダーも販売されている。

○発生時のシミュレーション

ある自治体では 10 数年前に発生時の対応マニュアルを獣医師会も協力して作成し、作成時に 1 度だけシミュレーションを行ったが、続いていない。

○ワクチン接種が義務化でなくなった場合のデメリット

ドッグランやトリミング時等でも接種の有無が問われなくなる可能性もあり、意識が大きく低下する可能性があると考えている。

○集合注射を完全に廃止した市町村

多くの市町村がコロナ禍の 1 年目は集合注射を中止し、各病院での接種となった。その結果、注射頭数は減らなかったため、集合注射を見直す市町村が多くなっている。集合注射を行っている市町村でも、会場数を大幅に減らしたり、4 月から 6 月は病院を集合注射会場とみなしての実施と実施方法はコロナ禍以前と大きく変わっている。それでも注射頭数は大きく変化していない傾向である。見直しを考える市町村の中には、注射通知書の準備郵送も止めるというケースもあったが、その地域の獣医師会が法律などを繰り返し説明し、現状では、通知書の発送などの対応は行っている。

令和 4 年度に集合注射を廃止した 2 市 1 町のデータによると、平成 30 年、31 年、集合注射を再開した 3 年度との比較では変化はほとんどなかった。

また、別の市では区市町村の注射が集合注射、その他の注射が病院での注射。R2 年度は集合注射を中止。R3 と R4 年度は注射会場を大幅に減らして実施。しかし、予防接種済票交付数に大きな変化はない。

○ある地方獣医師会の狂犬病対策

狂犬病についての啓発、集合注射時の事故対応、発生に備えてのワクチンの流通備蓄を行っている。
予防注射のみを重視ではなく、ワクチンの備蓄など、発生時も意識はしているが、会員の理解がどこまで得られているかは疑問である。

1) 狂犬病予防法の接種時期（4-6月）について

昭和 60 年までは年 2 回だった。ワクチンの改良によって接種回数が見直された。集団接種には都合が良かった。注射時期を集中できるから。集合注射の目的は利便性と低経済性による注射の徹底である。受ける側、打つ側の両方のメリットがあったと思う。個別になってもこの時期に打たなきゃと思う市民は中高齢者を中心に多い。しかし、狂犬病ワクチンを打たないという考えの人には効果がないと思われる。副次効果として街角で犬を並ばせて打っている光景は打つことで狂犬病と戦う姿勢（現在では守る姿勢）を市民全体に訴えることができたと考えている。個人的にはワクチンの 1 ドーズ 1 バイアルへの変更があれば、集合注射にこだわる必要はないと考える。

2) 集団予防接種を終了している地域について（集団予防接種実施時と中止後の予防接種率の推移）

接種率は下がっているが、元々 7 割には届いておらず、接種率の低下が発生時に蔓延に拍車をかけるとは感じない。そもそも 7 割の維持とは犬を群として考えた場合の計算であり、個別管理されている現代の国内の状況には合わない。ただ、全国に広がる放浪犬（地域犬？）のなかにウイルスが侵入してしまうと、対応が困難になるだろう。この犬の群れに 7 割の免疫を保有させておくことは大切と思う。

集団予防接種を区市町村で行う場合もありますが、そのデータは各獣医師会が把握していることが多い。

一方で集団注射を前提に製造されている 10 ドーズ入りワクチンは使い残りを廃棄するよう規定されておりムダが多い。世界で広く行われている 1 ドーズ 1 バイアルに改めればこうした無駄を防ぐことができる。早く 1 ドーズに改めるべきである。

国内各メーカーは 1 ドーズ 1 バイアルでの認可は取得している。

注射期間を過ぎると 1 日 1 頭という日がほとんどで、残りの 9 頭分を廃棄している。去年は 150 頭分ほどを廃棄している。

3) マイクロチップに関する現状について（販売者および努力義務による装着状況および問題点）

新しく購入したペットや保護動物にはすでにマイクロチップが装着されている。新規希望の人はほぼ繁殖家のみ。ただ、今回の能登半島地震で興味を持つ人が増えた。

平成 6 年までは登録を毎年更新していたことで、どこにどれくらい犬が飼育されているかをわかったので発生時の臨時注射の規模が容易に把握できていた。現在はそれができなくなっている。

登録が生涯 1 回となったことで情報の更新ができなくなっていることが懸念。集合注射会場でもマイクロチップリーダーでの確認は行なっていません。

今後は毎年データ更新して活用すべき。注射情報も盛り込めると良い。発生時の接種犬と非接種犬を区別して対応する必要があるが、これは犬が免疫を保有しているかどうか根拠になっている。アメリカではワクチン接種済み犬を、2 回以上連続して注射している犬と定義している。過去 2 回の接種情報があると良い。

4) 狂犬病予防法の問題点・改善点

一般市民は犬の予防注射率は100%だと信じている。しかし、もし100%国内の犬に狂犬病ワクチンを接種しても狂犬病は発生する。注射のみで狂犬病の発生を防ぐことが出来ると考えられていることは問題である。

今後は発生時の対応に焦点を合わせた対策が望まれる。70年近く狂犬病が発生していない現状では、狂犬病を経験した獣医師はほぼいないと言って過言ではなく、診断できないために対応が遅れる可能性が大きい。例えば、犬の狂犬病では流涎はほぼ認められないとされている一方で、流涎が多いと信じている獣医師は多い。

国内発生の原因として動物の侵入（検疫の漏れ、密輸、輸入コンテナ、不法上陸、米軍）が考えられる。こうした動物を全て監視することは困難である。従って咬傷事故を起こした犬をはじめ、異常な動物の探知が重要となるだろう。発生、探知、検査、対応、の流れを円滑に行うためには、臨床サイドが十分な知識を持ち、正しく疑い行動することが重要であろう。そのための教育セミナーが大切である。

令和 5 年度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)
「我が国の狂犬病清浄性の検証及び関係機関の連携強化のための研究」
分担研究報告書

各種リッサウイルスの診断とワクチンに関する研究

研究代表者	前田 健	(国立感染症研究所・獣医科学部)
研究協力者	井上 雄介	(国立感染症研究所・獣医科学部)
研究協力者	松鶴 彩	(国立感染症研究所・獣医科学部)
研究協力者	原田 倫子	(国立感染症研究所・獣医科学部)

研究要旨：

N 蛋白質の発現プラスミドを作製し、現在狂犬病診断に使用されているモノクローナル抗体 (mAb) が狂犬病ウイルス以外のリッサウイルスを検出できるかを検証した。また狂犬病ウイルスを含むリッサウイルスの交差反応性を検証するために、18 種全てのシュードタイプウイルスを作製した。結果、狂犬病診断に使用されている mAb は多くのリッサウイルスを検出することができた。しかし既存の狂犬病ワクチンでは、狂犬病ウイルスと異なるフィログループに属するリッサウイルスに対する防御能が低いという結果が得られた。

A. 研究目的

狂犬病ウイルス (RABV) は世界中で蔓延しているが日本では 1957 年以降自然発生がない。しかし厚労省が狂犬病清浄国と定めているオーストラリアにはコウモリが保有するオーストラリアコウモリリッサウイルス (ABLV) が存在し、人、馬への感染例がある。さらに日本に近い台湾では台湾コウモリリッサウイルス (TWBLV) が存在している。このようにリッサウイルスが日本に侵入してくる可能性や、RABV 以外のリッサウイルスが日本に存在する可能性を考慮する必要がある。そこで現行の狂犬病検出方法でその他のリッサウイルスが検出できるか、また狂犬病ワクチンでその他のリッサウイルスが防御できるかを検証していく。

B. 研究方法

現在確認されている全リッサウイルス 18 種の N 蛋白質発現プラスミドを作製した。
3' 末端に His-tag の配列を付加した N 蛋白質発現プラスミドを HEK293T 細胞にトランスフェクションし、フジレビオの RABV-N-mAb を用いた IFA 試験で全てのリッサウイルスが

検出できるかどうかを確認した。また水疱性口炎ウイルス (VSV) を用いたシュードタイプウイルス (VSVp) を作製した。更にウサギを用いて人用・動物用狂犬病ワクチンを用いた免疫血清を作製し、既存のワクチンが全リッサウイルスを防御できるかどうか検討した。

(倫理面への配慮)

動物を使用した実験は全て国立感染症研究所の実験動物委員会の承認のもと行われた。

C. 研究結果

N 蛋白質検出の IFA 試験では、今回検証した 18 種の内、16 種のリッサウイルスで RABV-N-mAb による検出を確認することができた (図 1)。狂犬病ワクチン抗血清を、新規リッサウイルス (KBLV) を加えた 18 種のリッサウイルス VSVp で中和したところ、RABV と同じフィログループ I に属する 12 種の VSVp は交差反応を示したが、フィログループ II に属する VSVp はほとんど交差反応を示さなかった。また未分類に属する VSVp は全ての抗

血清において交差反応を示さなかった (図 2)。

D. 考察

現在リッサウイルスはフィログループ I, II, 未分類種の 3 グループに分けられている。現在診断で使用されているフジレビオの RABV-N-mAb は非常に感度が良く、検証したリッサウイルスのほとんどを検出することに成功した。フィログループ II, 未分類種を検出できたことから、RABV 以外のリッサウイルスが日本に侵入してきた場合、更に新たなリッサウイルスが見つかった場合においても対応が可能であると考えられる。100 倍の希釈濃度で RABV-N-mAb を使用した場合、KBLV と TWBLV を検出できなかったため、より濃い濃度で抗体を使用して再試をする必要がある。また狂犬病ワクチンの免疫血清を用いた VSVp の中和試験では、RABV と違うフィログループ II の VSVp とはほとんど交差反応を示さず、未分類種の VSVp とは全く交差反応を示さなかった。このことから既存の狂犬病ワクチンでは全てのリッサウイルスを防御できるわけではないということが判明した。

E. 結論

現行の RABV-N-mAb を使用した診断ではほぼ全てのリッサウイルスを検出できるが、RABV 以外のリッサウイルスに対する防御に関しては現行の狂犬病ワクチンのみでは不十分であり、新たな対策が必要である。

F. 健康危機情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Inoue Y, Kaku Y, Harada M, Ishijima K, Kuroda Y, Tatemoto K, Virhuez-Mendoza M, Nishino A, Yamamoto T,

Park ES, Inoue S, Matsuu A, Maeda K. Establishment of serological neutralizing tests using pseudotyped viruses for comprehensive detection of antibodies against all 18 lyssaviruses. *J Vet Med Sci.* 2024 Jan 26;86(1):128-134.

2. Inoue Y, Kaku Y, Harada M, Ishijima K, Kuroda Y, Tatemoto K, Virhuez-Mendoza M, Nishino A, Yamamoto T, Inoue S, Matsuu A, Maeda K. Cross-neutralization activities of antibodies against 18 lyssavirus glycoproteins. *Jpn J Infect Dis.* 2023 Dec 28.

2. 学会発表

1. 井上 雄介, 加来 義浩, 松鶴 彩, 原田 倫子, 石嶋 慧多, 黒田 雄大, 立本 完吾, Milagros Virhuez Mendoza, 西野 綾乃, 山本 つかさ, 井上 智, 前田 健 「18 種類のリッサウイルスの交差反応性」, 第 70 回日本ウイルス学会, 宮城県仙台市, 仙台国際センター, 2023 年 9 月 26 日~28 日

3. 講演会

該当無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

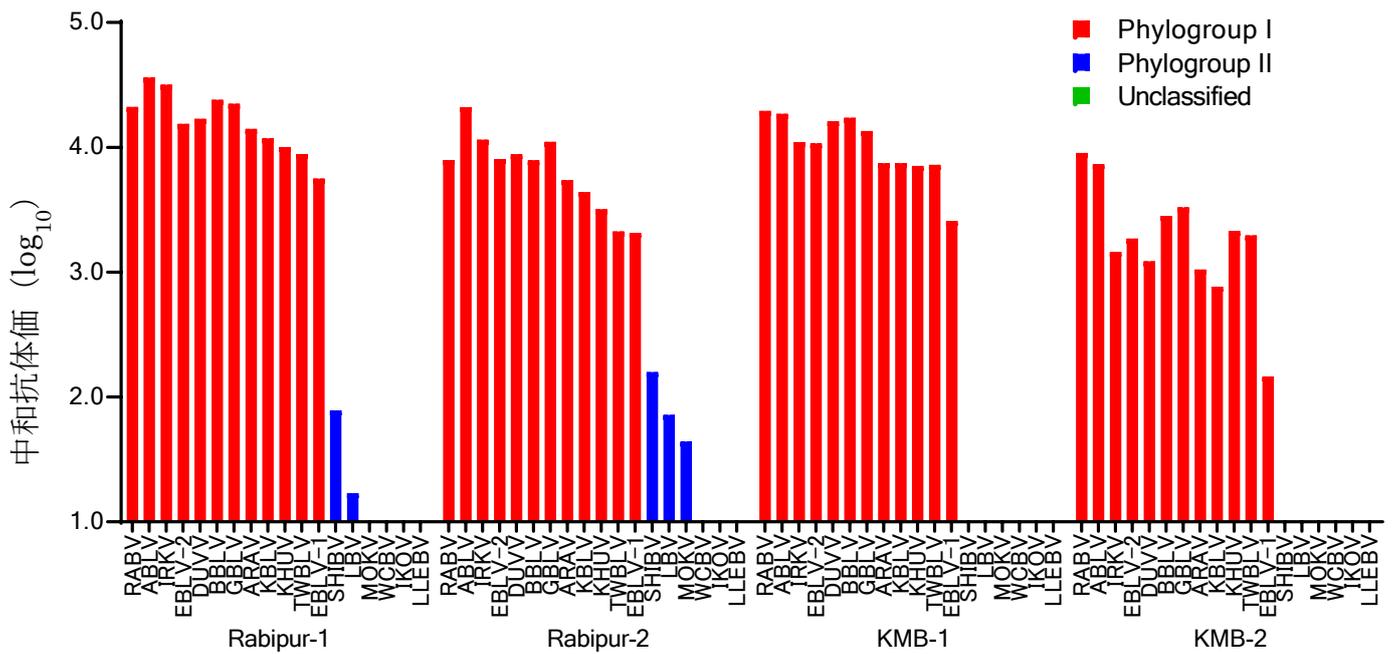
3. その他

該当無し

(図1) リッサウイルス N 蛋白質の発現確認及び anti-RABV-mAb を使用した時の反応性

抗体希釈倍率	RABV		EBLV1		EBLV2		ABLV		DUVV		BBLV	
	anti-His	anti-RABV										
100	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
200	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
400	+	+	+	-	±	-	+	±	±	±	+	-
800	±	±	±	-	±	-	±	-	-	-	+	-
1,600	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±	-
3,200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6,400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12,800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
抗体希釈倍率	ARAV		IRKV		KHUV		GBLV		TWBLV		KBLV	
	anti-His	anti-RABV										
100	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-
200	+	+	+	±	+	+	+	+	+	-	+	-
400	+	±	+	-	+	±	+	±	+	-	+	-
800	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	±	-
1,600	±	-	±	-	±	-	±	-	±	-	-	-
3,200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6,400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12,800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
抗体希釈倍率	LBV		MOKV		SHIBV		IKOV		WCBV		LLEBV	
	anti-His	anti-RABV										
100	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
200	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
400	±	+	+	±	+	±	+	+	+	+	+	±
800	-	±	±	-	±	-	±	+	+	+	+	-
1,600	-	-	-	-	-	-	-	±	+	±	±	-
3,200	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-
6,400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12,800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(図2) 狂犬病ワクチン抗血清とシュードタイプウイルスを用いた交差中和試験



令和 5 年度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)
「我が国の狂犬病清浄性の検証及び関係機関の連携強化のための研究」
分担研究報告書

狂犬病の神経病原性に関する研究

研究代表者	前田 健	(国立感染症研究所・獣医科学部)
研究協力者	原田 倫子	(国立感染症研究所・獣医科学部)
研究協力者	井上 雄介	(国立感染症研究所・獣医科学部)
研究協力者	松鶴 彩	(国立感染症研究所・獣医科学部)

研究要旨：

狂犬病は狂犬病ウイルス(RABV)によって致死性脳炎を引き起こされる感染症である。RABV は、神経親和性が高く、脳内や神経細胞で高率に増殖する。そのため、RABV の増殖や保存するためにマウス神経芽腫細胞(MNA 細胞)が良く用いられる。RABV の 1 つである HEP-Flury 株は固定毒株の中でも病原性の低い弱毒株であり、日本におけるヒト用狂犬病ワクチン株として使用されている。この株は、ニワトリ初代培養細胞にて継代・作製されており、神経細胞での継代は限られている。今回、この株を用いて組換え株を作製し、MNA 細胞で増殖性を比較したところ、増殖性に差が認められた。調べたところ、MNA 細胞に接種時の株の配列は親株と組換え株で同じであったが、培養二日目の上清から親株で 1 ヶ所の変異が認められた。この変異を解析したところ、MNA 細胞の増殖性のみならず、マウスの脳内においても増殖性が高いことが分かった。本研究は、この変異がマウスにおける神経病原性に関与することを明らかにした。

A. 研究目的

狂犬病ウイルス(RABV)は神経親和性が高いため、*in vitro*においてウイルスの増殖にはマウス神経芽腫細胞(MNA 細胞)が使われる。しかし、RABV は様々な細胞などでの継代に伴い、変異が入ることが知られているが、神経細胞における変異等に関しては報告が少ない。本研究は MNA 細胞で継代して認められた変異が *in vitro*, *in vivo* で増殖性に影響するかどうか解析した。

B. 研究方法

M 遺伝子に変異を有する組換え HEP-Flury 株をリバーズジェネティクスにより作製し、MNA 細胞、DF-1 細胞での増殖性を親株のウイルスと比較した。

また、マウスにおける病原性並びに脳中のウイルス量・IFN 産生量を確認した。

(倫理面への配慮)

動物実験は所内動物実験委員会の承諾を得て実施した。最小限の苦痛を考慮し、発症したマウスにおいては安楽殺処置を実施した。

C. 研究結果

M タンパクに認められた M(D80N) 変異により、MNA 細胞では親株と比較して、有意に増殖性が向上した(図 1)。一方で、ニワトリ胚細胞である DF-1 細胞においては増殖性に差がなかった(図 1 f)。マウスにおいては、M(D80N) 変異株接種群において、有意に脳中の力価も増加していた(図 2 d)。病原性においては、乳飲みマウスでは親株と同様に全頭発症・死亡し、成マウスでは全頭生存した(図 2 a)。しかし、M(D80N) 変異株接種成マウス群において有意に体重減少に差が認められた(図 2 b)。IFN 量を測定したところ、IFN- α ・ β では差は認められなかったが、IFN- γ においては増加していた(図 3)。

D. 考察

M(D80N)変異はMNA細胞並びにマウスの脳内での増殖性の向上に関与していた。一方で、DF-1細胞では変異による差がなかったことより、MNA細胞で高率に増殖するための変異であった。マウスにおいて、同様に脳内での増殖性の向上は認められたが、病原性には差はなかったことより、病原性に影響はしないがマウス脳内での増殖性もM(D80N)が関与していることが明らかとなった。IFN- α ・ β の減少が認められなかったことより、この変異がJack STAT系による関与ではなく、他の経路により関与していることが示唆された。このメカニズムの解明においては、今後も追及する必要がある。

E. 結論

MNA細胞で数回継代したことにより、Mタンパク80番アミノ酸残基にM(D80N)の変異が認められた。この変異は、MNA細胞のみならず、マウスの脳においても増殖性に関与していることが明らかとなった。この変異はin vivo・in vitroともにマウス神経親和性に関与している変異であることが明らかとなった。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Harada M, Matsuu A, Kaku Y, Okutani A, Inoue Y, Posadas-Herrera G, Inoue S, Maeda K. Single Amino Acid Substitution in the Matrix Protein of Rabies Virus Is Associated with Neurovirulence in Mice. *Viruses*. 2024; 16(5):699.

2. 学会発表

1. 原田倫子、松鷲彩、朴ウンシル、加来義浩、井上雄介、黒田雄大、立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza、西野綾乃、山本つかさ、井上智、前田健「狂犬病ウイルスのVero細胞での増殖に重要な5つのアミノ酸の同定」第70回日本ウイルス学会学術集会、2023年9月28日

3. 講演会

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

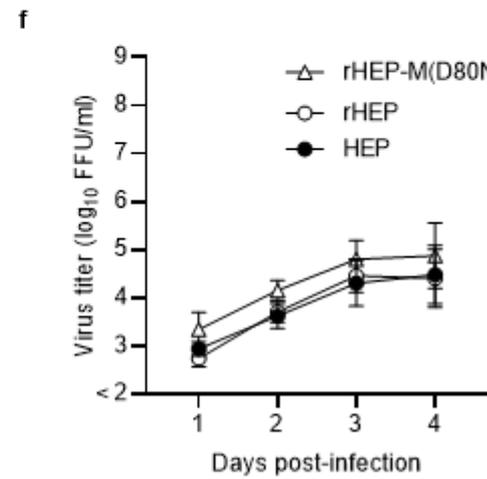
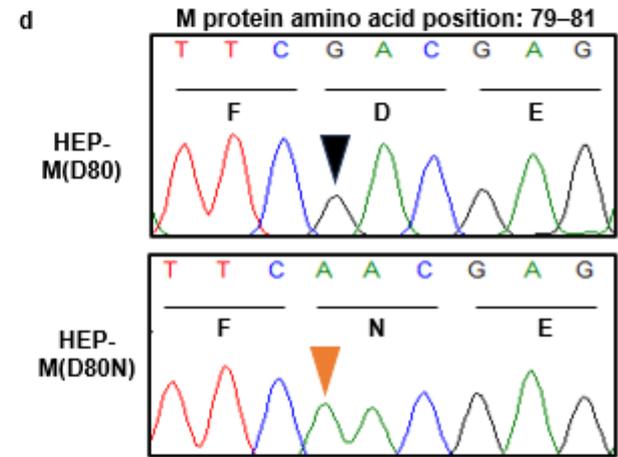
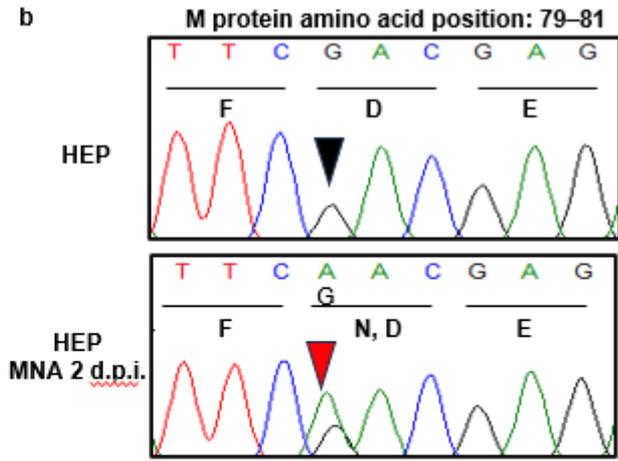
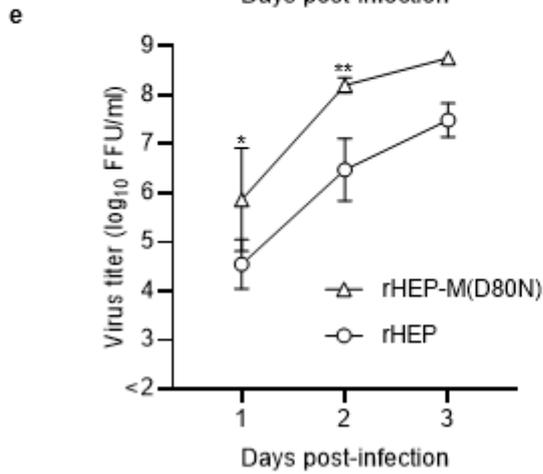
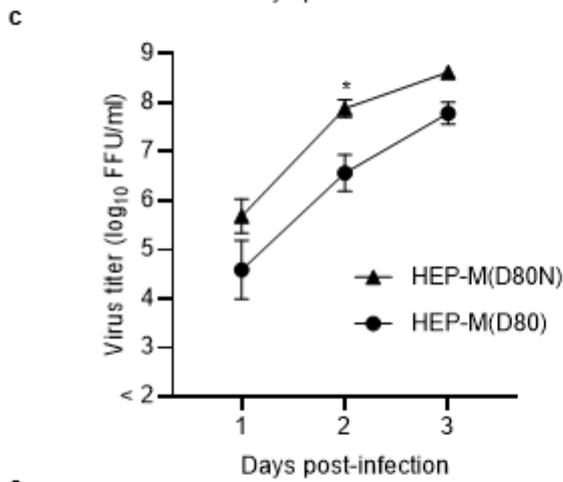
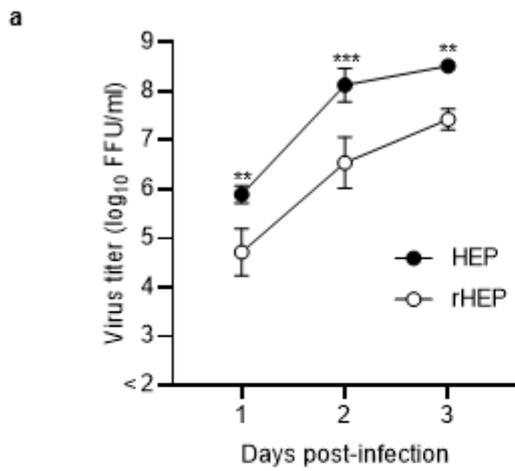
2. 実用新案登録

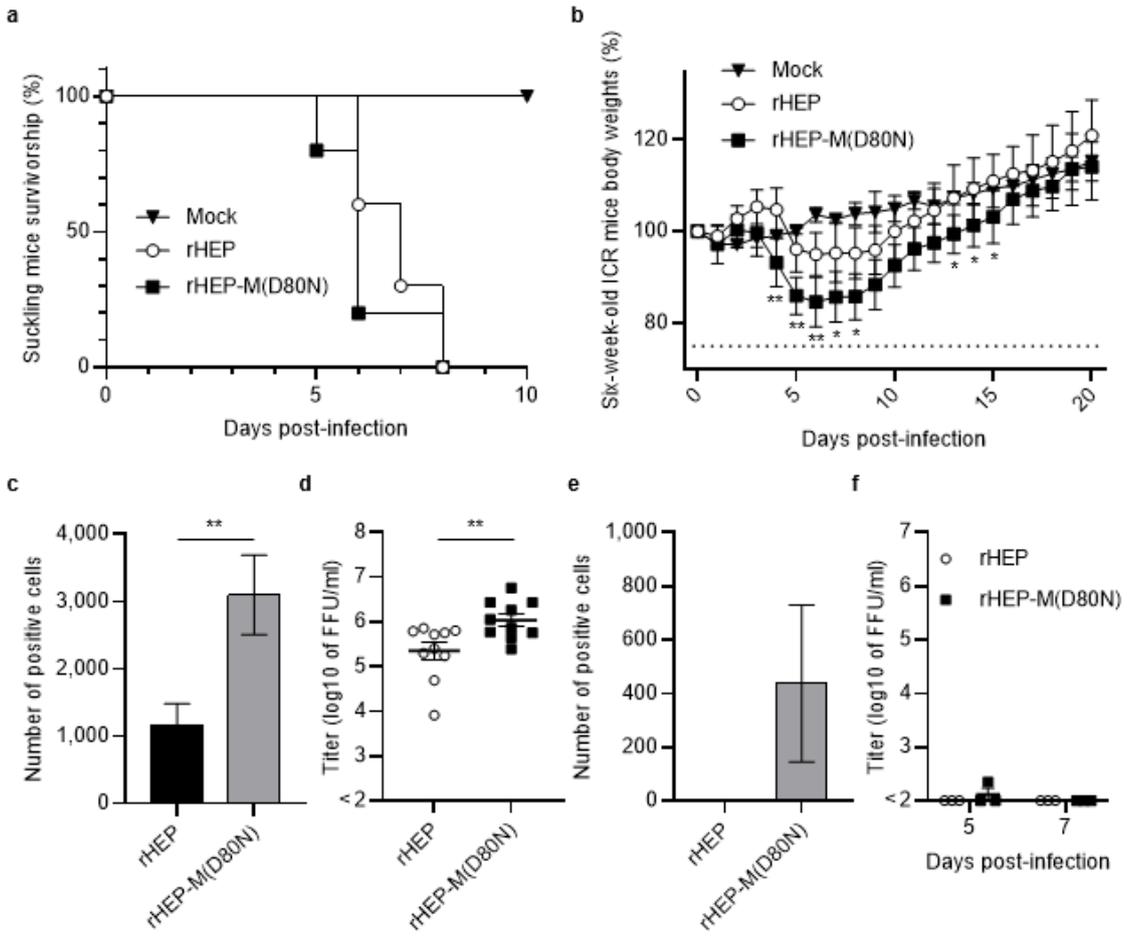
特になし

3. その他

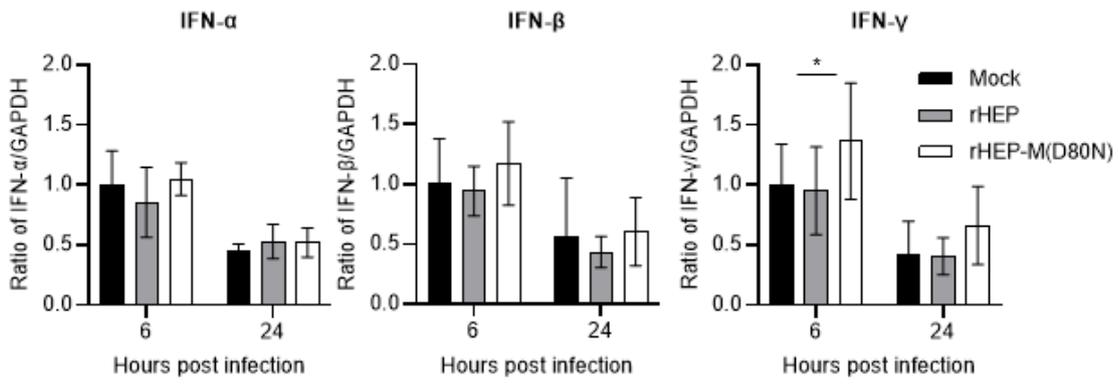
特になし

☒ 1

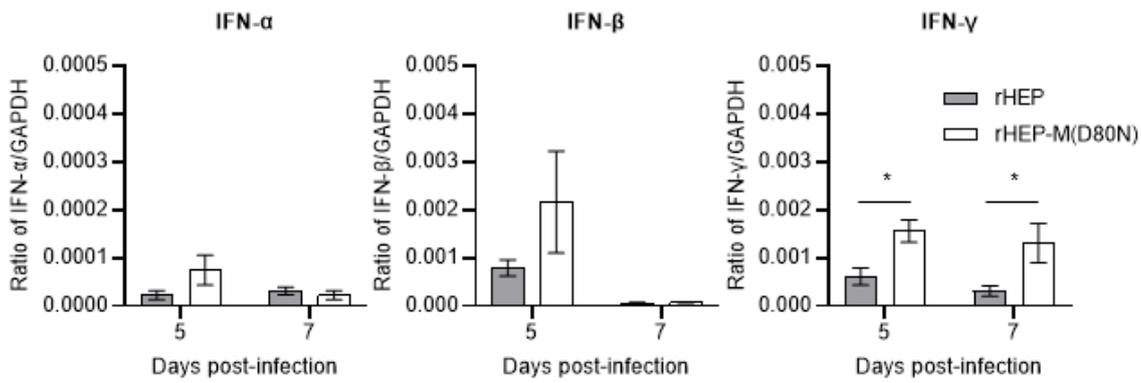




a



b



令和 5 年度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)
「我が国の狂犬病清浄性の検証及び関係機関の連携強化のための研究」
分担研究報告書

狂犬病ウイルス G タンパク質 mRNA ワクチン開発に関する研究

分担研究者	前田 健	(国立感染症研究所・獣医科学部)
研究協力者	松鶴 彩	(国立感染症研究所・獣医科学部)
研究協力者	井上 雄介	(国立感染症研究所・獣医科学部)
研究協力者	原田 倫子	(国立感染症研究所・獣医科学部)

研究要旨：

狂犬病予防および治療の新たなツールとして狂犬病ウイルス G タンパク質 mRNA ワクチン (mRNA ワクチン) を開発し、その効果についてマウスを用いて検証した。mRNA ワクチン 5 μ g 接種により市販の不活化ワクチン (Rabipur) よりも高い中和抗体が誘導され、2 回の接種により抗体価はさらに上昇した。mRNA ワクチンは速やかに抗体を誘導し、長期間維持されることが明らかとなった。mRNA 接種マウスは狂犬病ウイルスを用いた攻撃試験から防御された。さらに、狂犬病ウイルス攻撃マウスに mRNA を接種した結果、有意に致死から免れた。

A. 研究目的

狂犬病の予防および治療 (暴露後ワクチン) には狂犬病ウイルス不活化ワクチンが広く用いられているが、高コストであるため供給が不十分な国や地域が存在する。また現在国内での生産は限られている状況にある。狂犬病を除くリッサウイルスについても狂犬病ウイルス不活化ワクチンが用いられているが、異なる遺伝系統群のウイルスに対しては十分な効果が期待できない可能性がある。

mRNA ワクチン技術は安価で大規模かつ速やかなワクチン生産を可能にする新規プラットフォームとして期待される。本研究では国立感染症研究所内で開発された狂犬病 G タンパク質 mRNA ワクチンについて、マウスにおける有効性を検証するとともに、ワクチン後のマウス血清を用いて狂犬病を除くリッサウイルスに対する中和活性についても検証した。

B. 研究方法

狂犬病 G タンパク質 mRNA ワクチンは狂犬病ウイルス街上毒株である Toyohashi 株 G タンパク質をコードし、脂質ナノ粒子にパッケージ化されたものを用いた。対象として市販

の不活化ワクチン (Rbapur、GlaxoSmithKline 社) を用いた。マウスはすべて雌、6 週齢の C57BL/6 系統を用いた。① mRNA ワクチンによる抗体誘導能、② 暴露前および暴露後ワクチンとしての有効性、③ 狂犬病以外のリッサウイルスに対する中和活性について評価した。

① mRNA ワクチン 0.05、0.5、5 μ g/50 μ l をマウスに 1 回あるいは 2 回筋肉内接種 (d0 および d21) し、各接種日から 21 日後 (d21、d42) の中和抗体価を測定した。次にマウスに mRNA ワクチン 5 μ g を 1 回筋肉内接種し、d3、d7、d10、d14、d21 までの抗体の推移について解析した。さらにワクチン接種から 4 週間毎に 54 週間、中和抗体を測定した。

② mRNA ワクチン 0.05、0.5、5 μ g を接種し 21 日後に狂犬病ウイルス CVS 株を脳内接種し、その後の生存性を評価した (暴露前ワクチン)。次に街上毒株 (Toyohashi 株) をマウスに筋肉内接種し、その 6 時間後から mRNA ワクチンを接種しマウスの生存性を評価した (暴露後ワクチン)。

③ ① で得たマウス血清について、狂犬病ウイルス (CVS-11 株)、Duvenhage virus

(DUVV)、European bat lyssavirus 1 (EBLV-1)、Australian bat lyssavirus (ABLV)、Mokola virus (MOKV)のGタンパク質を発現するVSV シュードタイプウイルスを用いた中和試験を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験は国立感染症研究所動物実験委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

①mRNA ワクチンをマウスに接種したところ、接種濃度依存性に狂犬病に対する中和抗体が誘導され、2回目の接種によりさらに高力価の中和抗体が誘導された(図1)。mRNA ワクチン5 μ g 接種群は単回接種から7日目には不活化ワクチンに比べて有意に高い中和抗体価を示した(図2)。mRNA ワクチン5 μ g 単回接種により54週間は感染防御レベルの中和抗体価(>0.5 IU/ml)が維持され、2回の接種によりさらに高い抗体価が維持されることが明らかとなった(図3)。

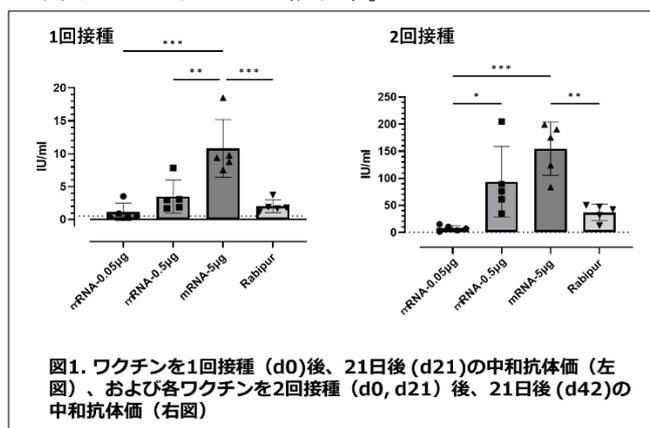


図1. ワクチンを1回接種 (d0)後、21日後 (d21)の中和抗体価 (左図)、および各ワクチンを2回接種 (d0, d21) 後、21日後 (d42)の中和抗体価 (右図)

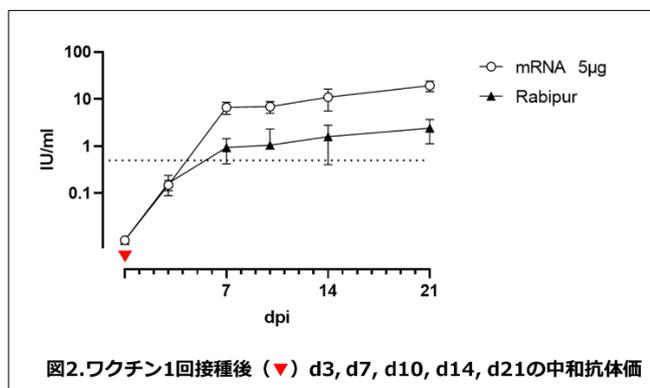


図2. ワクチン1回接種後 (▼) d3, d7, d10, d14, d21の中和抗体価

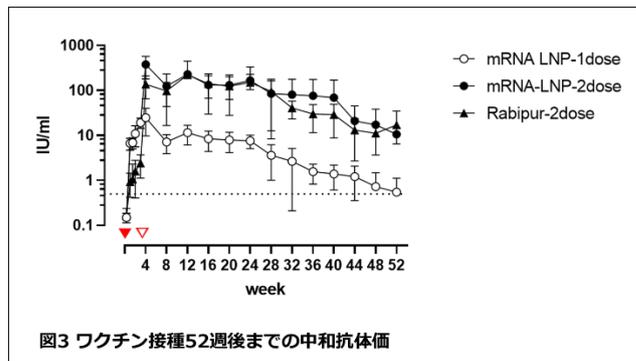


図3 ワクチン接種52週後までの中和抗体価

②mRNA ワクチン5 μ g 接種群はCVS 脳内接種後すべて生存した。0.5 μ g 接種群は80%の生存率で不活化ワクチンと同等の効果を示した。0.05 μ g 接種ではすべて死亡した(図4)。街上毒株 (Toyohashi 株) を筋肉内接種後、mRNA ワクチン5 μ g 接種群は80%の生存率を示し、不活化ワクチンに比べて有意に高い生存性を示した(図5)。

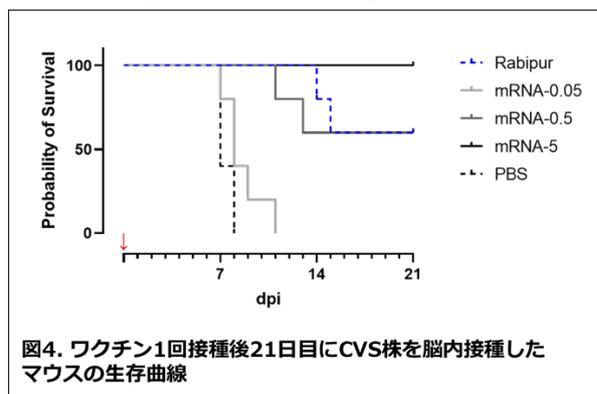


図4. ワクチン1回接種後21日目にCVS株を脳内接種したマウスの生存曲線

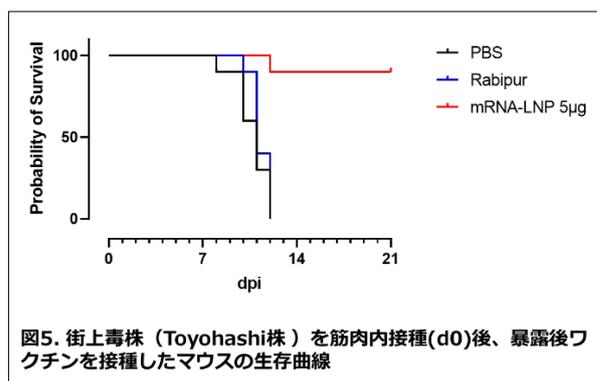
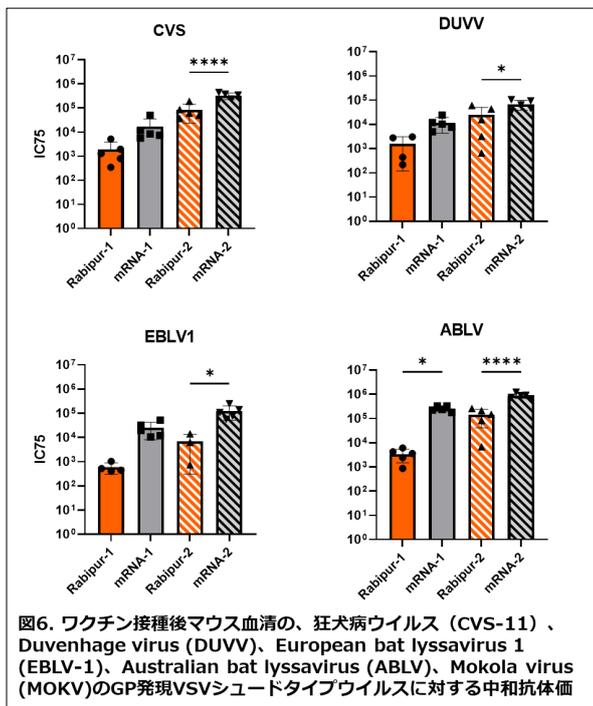


図5. 街上毒株 (Toyohashi株) を筋肉内接種(d0)後、暴露後ワクチンを接種したマウスの生存曲線

③mRNA ワクチン単回および2回接種後のマウス血清は DUVV、EBLV1、ABLV に対して Rabipur 接種群よりも高い中和抗体価を示した (図6)。MOKV に対する中和活性は認められなかった。



D. 考察

本研究で開発された狂犬病 G タンパク質 mRNA ワクチンはマウスに対して高力価な中和抗体を誘導し、ウイルス暴露前ワクチンとしてだけでなく、暴露後ワクチンとしても高い有効性を示した。新たなワクチン開発の候補として十分な効果が期待される。

mRNA ワクチンによる免疫マウスは、狂犬病と同じ系統群 1 に分類されるリッサウイルスに対しても、不活化ワクチンに比べて高力価の中和抗体が誘導された。一方異なる系統群に分類される MOKV に対する交差中和活性は認められなかった。mRNA 配列を改良すること

によってリッサウイルスを広範囲に網羅するワクチン開発へ応用が期待できる。

今回の mRNA ワクチン技術を基盤として、狂犬病だけでなく他のウイルスに対する予防および治療への応用も期待される。

E. 結論

新規開発した狂犬病 G タンパク質 mRNA ワクチンはマウスに狂犬病ウイルス感染防御レベルの中和抗体を誘導した。今後リッサウイルス属を広範囲に抑制するワクチンや、他のウイルス感染症に対する新規ワクチン開発の新たな基盤となることが期待される。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

3. 講演会

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

令和 5 年度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)
「我が国の狂犬病清浄性の検証及び関係機関の連携強化のための研究」
分担研究報告書

我が国の野生動物における狂犬病モニタリング体制の確立・強化に向けた基礎調査
-野生動物を対象とした狂犬病検査に関する課題の抽出-

分担研究者：伊藤直人（岐阜大学 応用生物科学部・教授）

研究要旨：野生動物（狂犬病のレゼルボア・感染源となりうる各種哺乳動物）の検体の入手から狂犬病検査の実施に至るまでのすべての過程において、どのような課題が存在するのかを具体的に把握する目的で、交通事故個体、狩猟個体、有害駆除個体等の死体を入手し、狂犬病検査を実施した。令和 5 年度は、市町村担当者などの協力のもと採取された計 9 例（5 動物種）の脳材料を対象に標準法に基づく検査を行い、すべて陰性であることを確認した。いずれの検査結果もスムーズに得ることができたことから、基本的な設備および技術があれば検査実施は可能であることが確認された。今回の調査では、交通事故個体の脳材料を採取するには寒冷期が適していることが明らかとなった。一方、狩猟個体や有害駆除個体は、検査の優先順位は低いものの、新鮮な脳材料を入手できる利点があった。さらに、野生動物の狂犬病検査体制の構築・強化のための手がかりを得る目的で、毎年、野生動物の検査を実施している東京都の関係者に対して聞き取り調査を実施した。その結果、環境主管部局および衛生主管部局（地方衛生研究所を含む）の各関連部局の緊密な連携が強固な検査体制の構築に寄与していることが判明した。

A. 研究目的

狂犬病は、重篤な神経症状と約 100%の高い致死率を特徴とするウイルス性人獣共通感染症である（近年、種々のリッサウイルスに起因する狂犬病類似疾患も含めて「狂犬病」と総称することが多いが、本報告書では狂犬病ウイルス [学名 *Lyssavirus rabies*] を原因とするもののみを「狂犬病」と定義する）。現在も、有効な治療法は確立されていない一方で、ワクチン接種によって予防が可能な感染症である。現在、ワクチンが十分に普及していない発展途上国を中心に毎年 5.9 万人が本病により死亡している。我が国は、1957 年の猫での発生を最後に本病の発生が確認されておらず（人の輸入症例の計 4 例を除く）、現在、世界でも数少ない狂犬病清浄国となっている。

狂犬病ウイルスは、非常に幅広い宿主域を持ち、すべての哺乳動物種に感染し病原性を示す。自然界では、犬を含む食肉目動物および各種コウモリに感染環が形成され、本ウイル

スが維持されている。狂犬病の被害が集中するアジアやアフリカの発展途上国では、犬が感染環を形成するのに対し、犬への狂犬病対策が徹底されている先進国では、各種野生動物の間でウイルスが維持されている。コウモリ以外の野生動物では、アカギツネ、アライグマ、スカンク、コヨーテ、タヌキ、マングースなどの食肉目動物がレゼルボアとなる。

2013 年、50 年以上にわたり狂犬病の発生がなかった台湾において、野生のイタチアナグマの感染例が確認された。その後の調査により、台湾の北部以外の全地域にイタチアナグマの狂犬病症例が多数確認され、数例ながら犬、ハクビシン、ジャコウネズミへの感染伝播も確認されている。この事例より、狂犬病を撲滅したとされる日本においても、野生動物を対象とした狂犬病モニタリング体制を構築し、恒常的に運用することで、本病の清浄性の確認を行う必要性が強調された。

世界保健機関（WHO）は、狂犬病非流行国でも動物の狂犬病調査を実施する体制を維持し、高感受性の飼育動物および野生動物種において狂犬病疑い症例が確認された場合には標準法による検査を実施する必要性を指摘している（WHO Expert Consultation on Rabies: First report. First report. 2004）。また、日本では、台湾のイタチアナグマに狂犬病が確認されたことを受け、厚生労働省が「動物の狂犬病調査ガイドライン」（<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou10/dl/140826-01.pdf>）を取りまとめた。その後、このガイドラインに基づき、「国内動物を対象とした狂犬病検査の実施について（協力依頼）」（健感発 0804 第 1 号、平成 26 年 8 月 4 日）が各自治体の衛生主管部長に向けて交付されている。上記のガイドラインおよび協力依頼では、犬および野生動物を対象とした検査の必要性を「A～C 群」に区分した。例えば、症状から狂犬病を疑う犬、咬傷事故を起こした犬・野生動物を「A 群」とし、「人の狂犬病発症予防等のために公衆衛生の見地から検査を行うべき事例」と分類している。なお、A 群については、自治体が必ず検査を実施し、その結果について国へ報告を行うものとして位置づけている。

一方、野生動物の「B 群」、すなわち「狂犬病発生動向調査のため、検査を行う事例」には交通事故死したものなどが含まれている。さらに、「C 群」、すなわち「狂犬病でないことを積極的に確認するため、検査を行う事例」には有害捕獲後に殺処分されたものや狩猟により捕獲されたものが含まれる。現在、B 群および C 群については自治体に狂犬病検査の実施義務はないものの、我が国における狂犬病の清浄性の確認、ならびに発生時を想定した組織的検査体制の整備の観点から、これらを対象とした検査を実施することが望ましい。しかし、現実を見ると、これらを対象とした狂犬病検査体制が整備されている自治体はほとんど存在しない。

このような背景を受け、令和 4 年度は、野生動物（特に、狂犬病のレズルボア・感染源となりうる各種の食肉目動物）の有害駆除個体（C 群）や交通事故個体（B 群）の死体を狂犬病検査に活用する上で解決すべき課題を抽出

する目的で、ある県の関係者への聞き取り調査を実施し、関連行政の体制および対応の現状を把握した。その結果、同県では、野生動物を含む動物を対象とした検査を恒常的に実施できる施設および人員が整備されていないことが判明した。また、「有害駆除」「狩猟」「交通事故死体処理」のいずれについても、県ではなく市町村が主体的に行政対応している事実が浮かび上がり、県レベルで検査体制を構築するには、これらの市町村との緊密な連携が必須であることが明らかとなった。

そこで令和 5 年度は、検体の収集から狂犬病検査の実施までのすべての過程において、どのような課題が存在するのかを、より具体的に把握する目的で、交通事故個体、狩猟個体、有害駆除個体等の死体を入手し、狂犬病検査を実施した。さらに、野生動物の狂犬病検査体制の構築・強化のための手がかりを得る目的で、毎年、野生動物の検査を実施し、その結果を報告している東京都の関係者に対して聞き取り調査を行い、検査体制の実態を明らかにした。

B. 研究方法

1) 狂犬病検査に供する野生動物検体の収集

本研究では、狂犬病検査に供する目的で、計 9 例（5 動物種）の野生動物の死体を収集した（表 1）。具体的には、A 県の市町村担当者などに交通事故死した、または有害駆除された野生動物（アカギツネ、タヌキ、アライグマ、チョウセンイタチ、テン、ハクビシン、アナグマ）の死体の提供を呼びかけた結果、アライグマ 5 頭（有害駆除個体 3 頭、狩猟個体 1 頭、交通事故死個体 1 頭）、ハクビシン（交通事故死個体）、タヌキ（交通事故死個体）、イタチ（有害駆除個体）の各 1 頭の死体を収集することができた。また B 県の一般市民の協力のもと、咬傷事故を起こしたアブラコウモリ 1 頭の死体も入手し検査に供した。

各野生動物検体からの脳材料の採取は、岐阜大学応用生物科学部人獣共通感染症学研究室に設置された安全キャビネット内で、感染対策を徹底した上で実施された。

2) 標準法に基づく狂犬病検査の実施

本研究では、直接蛍光抗体法 (DFA 法) および RT-PCR 法を用いた狂犬病検査を実施した。具体的には、国立感染症研究所が発行している「狂犬病検査マニュアル第 3.1 版」(https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/rabies_20220209.pdf) に記載された方法に準じて検査を行った。

3) 東京都関係者への聞き取り調査

東京都保健医療局健康安全部環境保健衛生課の担当者に Web 会議による聞き取り調査を依頼し協力を得ることをできた。同課の担当者および同部の東京都動物愛護相談センターの担当者 2 名に対して調査を行い、野生動物の狂犬病検査のための材料の入手方法や関連部局の連携体制などに関する情報を収集した。

(倫理面への配慮)

本調査研究では、交通事故、狩猟や有害駆除等によりすでに死亡した野生動物の材料を狂犬病検査に活用した。したがって、動物愛護法などの規制の対象外となり、倫理面への特別な配慮も必要ない。

C. 研究結果

1) 狂犬病検査に供する野生動物材料の収集

本年度の調査において最初に入手できた検体は、2023 年 5 月 31 日に岐阜大学教員から提供を受けたハクビシンの交通事故死個体 (表 1 の R5-001) (B 群) であった。死後硬直が起こる前の新鮮な死体という事前説明があったにもかかわらず、実際に解剖を行うと脳組織がすでに劣化していることが判明した。この当時、すでに気温が高く、路面温度も高かったため、脳の融解が促進された可能性が考えられた。そこで交通事故死個体から新鮮な脳材料を採取するためには、寒冷期 (11 月～4 月) が望ましいと判断した。そこで、野生動物の死体の提供を市町村担当者に呼びかけるポスターを作成する際に、この条件を明記することとした。なお、この教員からはアライグマの狩猟個体 1 例 (R5-004) (C 群) の提供も受けた。

A 県の衛生主管部局担当者の協力のもと、同県の各市町村担当者に上記のポスターの配布を行った結果、非常に多くの問い合わせがあった。電話での問い合わせの際、各市町村の状況を確認したところ、多くの市町村がアライグマやハクビシンなどの有害駆除を民間業者や狩猟免許保有者に委託している実態が明らかとなった。これらの有害駆除個体の死体を提供すること自体には総じて協力的であった一方で、現地まで死体を取りに来ることを条件とされる場合が極めて多かった。実際、有害駆除個体 (C 群) のアライグマ (R5-006、R5-007) の 2 検体については、民間業者を直接訪問することで譲渡を受けることができた。

一方、ある町では、野生動物関連の諸問題に関心を持つ担当者が有害駆除や交通事故死体処理に深く関わっているケースも確認できた。野生動物に対する担当者の関心も高く、材料の提供だけでなくその送付 (着払いでの送付) についても協力を得ることができた。結果として、有害駆除個体 2 検体 (イタチ [R5-003] およびアライグマ [R5-005])、交通事故死個体 2 検体 (アライグマ [R5-008]、タヌキ [R5-009]) を同町から入手することができた。なお、これら 2 例の交通事故死個体は、寒冷期である 12 月および 1 月に採取されており、脳の状態は狂犬病検査を行う上で良好に保たれていた。

本研究では、B 県にて咬傷事故を起こしたにもかかわらず (A 群)、自治体が狂犬病検査を行わなかったアブラコウモリの 1 検体 (R5-002) についても検査に供した。咬まれた子供の保護者は、県担当者から「B 県には検査できる機関がない」との回答があったと証言している。その後、本検体は、個人的な人脈を通じて、分担研究者 (伊藤) に送付された。鳥獣捕獲許可の申請から承認を得るまでに 5 日間という時間を要したこと、低温保存されることなく室外に放置されていたことから脳材料は著しく劣化していた。

2) 標準法に基づく狂犬病検査の実施

本年度に入手した上記の野生動物検体 9 例について、DFA 法または RT-PCR 法による狂犬病検査を行った結果、いずれも陰性と判定

された。ただし、アブラコウモリの1例(R5-002)については、著しく脳材料が変質していたため、適切に検査できなかつた可能性も否定はできない。

本研究では、基本的な設備および技術があれば狂犬病検査は実施可能であることが確認された。

3) 東京都関係者への聞き取り調査

検査対象となる野生動物の入手方法について問い合わせたところ、東京都環境局が、公衆衛生上の観点から、疥癬に罹患し衰弱した野生動物を回収する事業を実施しており、その枠組みを活用していることが明らかとなった。具体的には、予め指定された週において、疥癬などにより衰弱した野生動物個体が確認された場合、業務を委任された民間業者が回収および致死処分を実施した後で、東京都健康安全研究センター（地方衛生研究所）に個体を搬入する体制が整っていた。なお、脳材料の採取および狂犬病の検査については、健康安全研究センターおよび動物愛護相談センターが担当していた。

東京都保健医療局健康安全部環境保健衛生課は、環境局および上記の各センターと緊密な連絡体制をとり、調査を実施する週を調整すると同時に、環境局から検査対象個体の回収の連絡があった場合には、両センターに連絡し、狂犬病検査の実施を依頼する役割を担っていることが明らかとなった。

なお、犬の狂犬病検査の実施については、動物愛護相談センターで死亡または致死処分した犬が検体となるため、同センターが脳材料を採取し、健康安全研究センターが同材料を用いた狂犬病検査を実施する体制となっている。すなわち、野生動物を対象とした狂犬病検査が実施可能な背景には、犬を対象とした検査体制も確実に整備されている事実があることが確認できた。

D. 考察

本年度は、A 県衛生主管部局担当者および市町村担当者、岐阜大学教員の協力のもとで採取された計8例（4動物種）の野生動物検

体を対象として、実際に、標準法に基づく狂犬病検査を実施した。

交通事故死した野生動物個体は、「国内動物を対象とした狂犬病検査の実施について（協力依頼）」（以下、「協力依頼」とする）においてB群に分類されるため、有害駆除個体（C群）よりも優先して検査を行うべき対象となる。本研究では、交通事故死個体を検査に用いるには、寒冷期（11～4月）に得られた検体を用いるのが望ましいという仮説を得た。実際、例数は2例と少ないものの、寒冷期に採取された交通事故死個体から状態の良い脳材料が得られたことから、この仮説が支持された。今後は、さらに例数を増やして詳細に検証を行う必要がある。

本年度は、狩猟個体および有害駆除個体（C群）の計5例についても狂犬病検査を行った。これらの検体については、致死処分後に迅速に検査に供されるか、適切に冷凍されることが多いため、脳材料に融解は認められなかった。したがって、A群やB群に分類される動物とは検査の目的が異なるものの、C群の動物からは新鮮な脳材料が安定的に得られるという利点があることが確認された。一方で、本研究では、狩猟免許保有者または民間業者が保管する野生動物の死体をどのように収集し、集約するののかに関して課題が浮かび上がった。市町村ごとにC群に該当する野生動物の取り扱い異なるため、今後、C群を対象とする狂犬病モニタリング体制を確立するためには、狩猟免許保有者・民間業者との連携など、それぞれの状況に応じた体制作りが必要になることがより具体的に示された。

今回、B 県において、子供を咬んだアブラコウモリの1例に遭遇した（この子供は、医師の助言に従い、暴露後ワクチン接種を受けた）。子供の保護者が行政に報告したものの、適切に検査が行われなかった。このアブラコウモリの事例はA群に分類されるため、上記の「協力依頼」では「公衆衛生の見地から、各地方公共団体において速やかに検査を実施することにより、確実に狂犬病感染の有無を確認する」ことが必要されている。著しく脳材料が変質していたため適切に検査できなかつた可能性があるとはいえ、今回、自治体による検査が実施されなかつた事実は、我

が国の野生動物を対象とした狂犬病検査体制に課題があることを改めて示している。なお、アブラコウモリからは新種のリッサウイルスが最近、台湾において分離されているため、日本にも同様のリッサウイルスが存在する可能性は完全には否定できない現状にある。野生動物の咬傷事故に伴う正しいリスクの情報を共有することが極めて重要であると考えられた。また今回の事例では鳥獣捕獲許可を得るのに5日もの時間が必要であったため、自治体関係部局の緊密な連携を通じて、この時間をできるだけ短縮する必要性が浮かび上がった。今後、各自治体において、A群の動物を対象とした強固な狂犬病検査体制を構築するには、自治体の衛生主管部局および環境主管部局の体制および連携の強化が鍵となると考えられた。

上記を裏づけるように、今回、毎年、野生動物の狂犬病検査の結果を報告している東京都に聞き取り調査を実施した結果、衛生主管部局および環境主管部局の緊密な連携が取られていることが明らかとなった。環境局が担当する既存の事業（疥癬罹患野生動物の回収）と連動させることで、省力的に検体が収集されている点は興味深く、他の自治体で検査体制を構築する上で大いに参考になると考えられた。

E. 結論

本年度は、計9例の野生動物検体を対象としての狂犬病検査を実施した結果、いずれも陰性を確認した。今回、いずれの検査においてもスムーズに結果を得ることができたことから、基本的な設備および技術があれば検査実施は可能であることが確認できた。

一方、野生動物検体の収集については、市町村担当者、狩猟免許保有者・民間業者との連携が検査体制の構築の鍵となることが改

めて強調された。また、咬傷事故を起こした野生動物（A群）の検査体制が不十分な自治体が存在することも今回の調査を通じて明らかとなった。野生動物に限らず、犬等を対象とした検査体制も不十分な自治体も存在する可能性が高い。

今後、このような状況を改善するためには、都道府県の衛生主管部局および環境主管部局の間に緊密な連携体制を構築すると同時に、市町村担当者や民間業者等との連絡体制の構築も鍵となることが強く示唆された。また、国（国立感染症研究所を含む厚生労働省）や大学等による技術的な支援もさらに強化していく必要があると考えられた。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

3. 講演会

該当なし

H. 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

表1. 令和5年度に採取された野生動物検体の概要および狂犬病検査の結果

検体番号	動物	性別	優先種の区分*	捕獲・採取日	場所	検体の分類	A-C群の区分	備考	材料の肉眼状態	死後硬直	脳の肉眼状態	検査の種類	結果
R5-001	ハクビシン	不明	第二優先種	2023/5/31	A県A町	交通事故死個体	B	大学教員から提供	良（頭部骨折あり）	なし	悪（脳融解）	DFA RT-PCR	陰性 陰性
R5-002	アブラコウモリ	不明	第三優先種	2023/7/10	B県B市	咬傷事故個体 （自然死）	A	コウモリを保護しようとした子供が咬傷を受けた。	かなり悪（乾燥） （高温の野外に放置）	判定不可	かなり悪（液状化）	RT-PCR	（陰性）**
R5-003	イタチ	オス	第二優先種	2023/12/4	A県C町	有害捕獲個体	C		良	あり	良	RT-PCR DFA	陰性 陰性
R5-004	アライグマ	不明	第一優先種	2023/12/1	A県A町	狩猟個体	C	大学教員から提供	良	あり	良	RT-PCR DFA	陰性 陰性
R5-005	アライグマ	不明	第一優先種	2023/12/7	A県C町	有害捕獲個体	C		良	あり	良	DFA	陰性
R5-006	アライグマ	メス	第一優先種	2023/10/X	A県D町	有害捕獲個体	C	駆除業者が保管していたものを入手	良	あり	良	DFA	陰性
R5-007	アライグマ	メス	第一優先種	2023/12/4	A県D町	有害捕獲個体	C	駆除業者が保管していたものを入手	良	あり	良	DFA	陰性
R5-008	アライグマ	オス	第一優先種	2023/12/13	A県C町	交通事故死個体	B		良（頭部骨折あり）	なし	良（脳内出血あり）	DFA	陰性
R5-009	タヌキ	オス	第一優先種	2024/1/11	A県C町	交通事故死個体	B		良	あり	良（脳内出血あり）	DFA	陰性

*「協力依頼」に基づく区分：第一優先種＝アライグマ、タヌキ、アカギツネ、フイリマングース、第二優先種＝アナグマ、ハクビシン、チョウセンイタチ、テン、第三優先種＝コウモリ

**：検査材料の状態が悪いため参考としての判定

令和 5 年度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)
「我が国の狂犬病清浄性の検証及び関係機関の連携強化のための研究」
分担研究報告書

狂犬病のリスク評価とそれを用いた提言

研究分担者 氏名(所属) 西浦 博 (京都大学)
研究協力者 氏名(所属) 雨宮 優理 (京都大学)

研究要旨

狂犬病予防法が昭和25年に施行されて以降、我が国では60年以上国内におけるヒト感染事例がない。他方、狂犬病の予防手段として、犬の狂犬病予防接種割合を70%以上に保つことが推奨されている。日本では飼い犬の狂犬病の予防接種は毎年の義務とされるが、2022年度での登録犬中における達成接種割合は70.9%であった。犬の接種割合は近年減少傾向にあり、未登録犬の存在も考慮すると、犬に対する狂犬病予防接種による免疫保持割合の定量化と都道府県ごとの異質性、免疫保持割合の影響因子の探索は公衆衛生上、重要な課題である。

本研究課題は狂犬病予防接種体制を推進するための方策を提言することを目標に据えている。その中で、本分担研究においては、昨年度行った日本の狂犬病予防接種と飼い主の特徴との関連解析の実施時に収集した調査データに基づく集団免疫度の評価を実施することにより、狂犬病予防接種割合に寄与し得る事項や予防接種効果について理解を深化させることを目的とするものである。得られた知見を適用し、集団免疫度を47都道府県で定量化したのち、集団免疫度に関連する影響因子の探索を行うべく研究作業に取り組んだ。

2年目となる令和5年度には、犬個体群内の免疫保持割合と未来の予防接種政策毎に予想される免疫保持割合の変化の予測を実施した。また、都道府県ごとの免疫保持犬の割合の定量化とそれに影響を与える影響因子を明らかにした。分析の妥当性について疫学を専門にする立場から分析した。定期的に開催した研究班会議を通じて分析結果について研究班員および担当部局と共有し、これまでに積み重ねられてきた研究で不足している点や諸外国での研究結果について検討を要する点について議論を重ねた。

A. 研究目的

本研究の目的は、飼い犬集団内における年齢別の予防接種歴を再構築し、日本における狂犬病に対する免疫を保有する飼い犬の割合を推定し、狂犬病予防接種方針の変更に伴い、免疫保有割合の変化を定量化することである。また、定量化されたモデルを各都道府県に適用し免疫保有割合を定量化し、それに影響する因子を探索することも目的に据えて研究に取り組んだ。

B. 研究方法

本研究では犬の登録頭数、登録犬の予防接種率の公表値、社会調査に基づく犬の経時的

狂犬病予防接種履歴という3つの観察データを用いた。犬の個体群動態は厚生労働省が公表する衛生行政報告例の中の新規登録申請数と犬の生命表に関する研究論文を用いて再構築した。衛生行政報告例の未公表であった1997年から2004年のデータは、20-29歳の人口数に比例すると仮定し、該当年の欠損を外挿した。なお、この外挿は新規に犬を飼育する主な年齢群は20代であるという日本ペットフード協会が行った調査に基づいて行った。なお、2030年までの新規登録申請数は20代の将来推計人口数に比例すると仮定して算出した。2021年の衛生統計より、予防注射済票交付数を登録犬の予防接種回数として予防接種

割合を算出した。都道府県ごとの接種割合も同様に算出した。また、犬の免疫保有割合が時刻と年齢に関してどのように分布しているかを定量化するために、2022年8月31日から9月7日にかけてインターネット上で社会横断調査を実施した。研究参加者は現在犬を飼育している人であり、年齢と居住地が日本全体の比率と同程度になるように便宜的なサンプリング (convenient sample) を行った。質問項目は飼い主と犬の人口統計学的特徴、犬の予防接種歴に関する項目で構成した。

日本の飼い犬における狂犬病に対する免疫保有割合をカレンダー時刻と年齢の関数として演繹的モデルで接種のメカニズムを記述することで定量化した。犬の狂犬病予防接種傾向はこれまでの接種履歴によって大きく異なることがよく知られており、それは前年の犬年齢の関数で記述可能である。ここで、ある年齢 a 歳での予防接種確率は $a-1$ 歳での予防接種歴に依存すると仮定してモデルを構築した。まず、 $a-1$ 歳で予防接種をした場合の a 歳における条件付き予防接種確率 g_a 、 $a-1$ 歳で予防接種をしていないが a 歳で接種する条件付き予防接種確率 h_a を社会調査より得られたデータから算出した。次に条件付き確率 g_a と h_a を用いて、犬の予防接種歴を再構築した。図1は3歳までの予防接種モデルのフローチャートである。 a 歳での予防接種確率は0歳からの全ての接種パターンの確率の合計として記述できると仮定した。あるカレンダー時刻 t 年における0歳の予防接種確率を $q_{0,t}$ とした。したがって、0歳の接種確率は $q_{0,t}$ 、1歳での接種確率は $q_{0,t}g_1 + (1 - q_{0,t})h_1$ 、2歳での接種確率は $q_{0,t}\{g_1g_2 + (1 - g_1)h_2\} + (1 - q_{0,t})\{h_1g_2 + (1 - h_1)h_2\}$ と記述した。3歳以上の場合、式(1)のように一般化した。

$$R_{a,t-a} = \{g_1A_{a-1} + (1 - g_1)B_{a-1}\}q_{0,t-a} + \{h_1A_{a-1} + (1 - h_1)B_{a-1}\}(1 - q_{0,t-a}), \quad (1)$$

$$A_a = g_1A_{a-1} + (1 - g_1)B_{a-1} \quad (a \geq 3)$$

$$B_a = h_1A_{a-1} + (1 - h_1)B_{a-1} \quad (a \geq 3)$$

式(1)において、年齢に応じて A_a と B_a を更新することで、全集団の免疫保有割合 ($R_{a,t-a}$) を再構築した。上述のモデルを調査から得られた年齢別の予防接種割合に適合させ、最尤推

定により $q_{0,t}$ を推定した。また、2001年から2021年まで $q_{0,t}$ は一定と仮定した。都道府県ごとの免疫保持割合の算出において、 $q_{0,t}$ は各年毎の予防接種割合の公表値と仮定した。社会調査より得られた条件付き確率 g_a と h_a を用いて、全都道府県の2021年時点での免疫保有割合を算出した。調査における予防接種歴の観察データはベルヌーイサンプリングであるため、 $q_{0,t}$ を推定するための尤度関数は二項分布に従うと仮定した。年齢別のサンプル予防接種割合の95%CIはスコア信頼区間を用いて算出した。 $q_{0,t}$ の推定において、95%CIはパラメトリックブートストラップ法を用いて算出した。なお、本調査は2022年に行ったが、実施時の最新の新規登録申請数は2021年だったため、算出した免疫保有割合は2021年末時点の状況を示している。

免疫保有割合推定のために、ワクチンの効果と減衰率を考慮した。接種回数とウイルスの中和抗体レベルを示す研究より、初回接種と2回目以降の接種でワクチンの効果は大きく異なる。先行研究より初回接種の場合、接種後12か月以内の効果は50%、翌年以降は0%とした。2回以上接種の場合、接種から2年以上経過した場合のデータが限られていたため、閾値 (0.5IU/ml) 以上のウイルス中和抗体保有割合接種からの経過時間の関数として式(2)のゴンペルツ曲線に適合させ、免疫減衰期間を推定した。

$$p_{(m)} = \exp(-\gamma(\exp(\delta m) - 1)) \quad (2)$$

$p_{(m)}$ は免疫保有割合、 m は最終接種からの経過時間として、 γ と δ を最尤推定により推定した。2回目の接種直後は100%感染から防がれると仮定し、全体の免疫保有割合は以下の順で算出した。まず、0歳の予防接種確率を推定後、式(1)を用いて、年齢ごとの予防接種履歴を再構築した (1歳の犬個体群の場合、以下の集団の割合がそれぞれ算出される。0歳と1歳で接種、0歳では接種かつ1歳では未接種、0歳では未接種かつ1歳では接種、0歳と1歳で未接種)。その後、それぞれの予防接種履歴の集団に、最終接種からの経過時間に伴うワクチンの免疫減衰率を掛けることで、免疫保

有割合を算出した。

上記の推定で日本の免疫保有割合は算出可能だが、今後の接種政策の変化によってどのように免疫保有割合が変化をするかを理解するために様々な予防接種シナリオに関する分析を実施した。0歳の接種確率が90%から段階的に減少していくシナリオとして、 $q_{0,t}$ を50、70、90%にした場合の免疫保有割合を推定した。次に、3歳から20歳の未接種の犬に対する接種勧奨があった場合に未接種の犬が翌年は接種する確率が増加すると考え、実際の h_a が2倍、3倍になった場合の2021年時点の免疫保有割合を算出した。

他方、国内の狂犬病予防接種の義務は費用便益比の面で考えても今後は任意に移行する可能性が十分にある。そこで、現行の接種プログラムが任意接種に変化した場合のシナリオを検討した。特に、即座に全接種を停止するのではなく減衰させていくシナリオとして義務的な予防接種が毎年の接種から2年ごとの接種へと延長された場合を検討した。つまり、 a 歳で接種した犬は $a+1$ 歳では接種しない。この仮定の下、2つのあり得るシナリオを検討した。楽観的なシナリオでは、飼い主の間で予防接種の遵守傾向は隔年接種プログラムの実施後も維持されると仮定し、 a 歳で接種した犬は $a+2$ 歳で g_a の確率で接種されると仮定した。悲観的なシナリオでは、 $a+2$ 歳の接種確率は h_a の確率に従う。つまり、隔年接種プログラムは飼い主間の行動変容につながり、犬の飼い主は隔年の予防接種サイクルに厳密に従わないと仮定した。2025年に現行の政策が変更された場合の2030年時点の免疫保有割合を推定した。次に、社会調査より得られた条件付き確率 g_a と h_a 、各年の都道府県ごとの予防接種割合を $q_{0,t}$ と仮定して都道府県ごとにも2030年時点での免疫保有割合の推定を悲観的・楽観的シナリオ分析を行った。

また、都道府県毎の免疫保有割合に影響する要因を探索するため、被説明変数を都道府県毎の免疫保有割合、説明変数を2021年時点の都道府県ごとの最終学歴(中学/大学以上の割合)、平均年齢、平均収入(2019)、冬季平均気温(12-2月)、年間降水日数、年間快晴日数、年間雪日数、動物病院数(人口10万人あたり)、獣医師数(人口10万人あたり)、年間犬咬傷数、

COVID-19 ワクチン接種割合(2回目)、インフルエンザ予防接種割合として、ステップワイズによる変数選択を α レベル0.05、BIC基準で行った。また、COVID-19 ワクチン接種割合(2回目)、インフルエンザ予防接種割合は犬の飼い主のヘルスリテラシーが犬の予防接種にも影響を及ぼすと仮定して説明変数に含めた。次に、アウトカムをロジット変換したのち、各変数が1単位上昇した場合のアウトカムの上昇のオッズ比を算出した。また、ステップワイズによって残った説明変数について、地理的に近い場所は遠い場所よりも似た特性を持つという従属性を仮定して、GWR (Geographically weighted regression) モデルと MGWR (Multiscale geographically weighted regression) モデルによるモデル比較を行った。GWR モデルでは各観測地点で異なる回帰係数を推定し、地理的な変動を捉えることが可能である。GWR モデルをさらに柔軟なモデリングへと拡張したものがMGWRモデルであり、このモデルでは変数ごとに従属性が影響する範囲を変えることが可能となる。OLS、GWR、MGWR モデルについてモデルの当てはまりの良さをBIC基準で比較した。

(倫理面への配慮)

本研究の中で実施した社会調査は京都大学医の倫理委員会の承認を得た(R3660)。アンケート調査に参加する前に、研究参加者は同意文書を読むことを求められ、ウェブページ上で同意を得た人のみがアンケートの回答に進んだ。アンケート調査完了に伴い、メルリンクス社がデータをまとめ、個人を特定できない形に匿名化した。

C. 研究結果

衛生行政報告例より、2021年末時点の登録犬の登録頭数は6,095,250頭であり、2015年から登録頭数は毎年5万頭から10万頭ずつ減少していた。また、各年の登録申請数は2021年時点で480,615件であり、2017年までは減少傾向であったが、2018年以降漸増していた。登録犬の狂犬病予防接種割合は2021年時点で70.9%であり、1997年より漸減傾向であった。社会調査には534人の飼い主と629頭の犬が含まれた。社会調査参加者の特徴は表1の通りであった。12か月以内の犬の

狂犬病予防接種割合は 56.1% (95% CI: 50.9, 61.3) であった。

文献値の中和抗体価に基づく免疫保持割合を図 2 に示した。2 回以上接種群で、接種後 0-3 か月経過した群の免疫保有割合は 97.3%、4-6 か月経過群は 97.6%、7-9 か月経過群は 98.0%、13-18 か月経過群は 97.9%、25 か月以上経過群は 78.9% であった。 γ と δ の推定値はそれぞれ 0.005 (95% CI: 0.002, 0.308)、0.13 (95% CI: 0.03, 0.16) であった。推定されたワクチンの有効性は接種後 12 か月以内の群は 99.1%、1 年経過群は 94.1%、2 年経過群は 74.7%、3 年経過群は 33.9%、4 年経過群は 4.1%、5 年以上経過群は 0% だった。

図 3 に前年度の接種の有無に条件付けされた今年度の接種確率である g_a (図 3A) と h_a (図 3B) を示した。 g_a は 1、2 歳では約 75% であったが、3 歳以降は約 90% であった。 h_a は 1 歳では 52% であったが、2 歳以降は 10% から 15% 程度であった。灰色の直線は推定する際に用いた階段関数を示した。 g_a と h_a を用いて、推定した年齢ごとの予防接種確率と調査から算出した予防接種割合を図 4 に示した。横断調査より、0 歳時の予防接種率は 83.3% (95% CI: 60.8, 94.2)、1 歳時の接種率は 71.7%

(95% CI: 57.5, 82.7)、次いで 3~7 歳時の接種率は約 50% で、10 歳頃から減少傾向にであった。推定された 0 歳時の接種率は 78.8% (95% CI: 58.7, 97.7)、1 歳時は 69.7% (95% CI: 63.6, 75.4)、次いで 2~20 歳では 57% であり、スナップショットデータと全体的によく一致していた。図 5 は犬の予防接種歴の年齢別分布である。0 歳時のワクチン未接種の割合は 21.2% (95% CI: 2.3, 41.3) で、この割合は犬の年齢が高くなるにつれて減少した。複数回ワクチン接種を受けた犬の割合は 1 歳時点で 59.1% (95% CI:) であり、2 歳以降もほぼ一定 (約 57%) であった。複数回予防接種を受けたが、最後の予防接種から数年間予防接種を受けていない犬の割合は 2 歳から増加し、20 歳時点での最後の予防接種から 5 年以上経過した犬の割合は 22.8% と算出された。図 6 は、2021 年の飼い犬における年齢別の予防接種歴 (図 6A) と狂犬病に対する免疫を有する飼い犬

年齢別の個体数 (図 6B) 示したものである (図 6B)。犬の個体数は 6,240,623 頭と推定され、全体の免疫保有割合は 64.3% (95% CI: 54.0, 72.5) と推定された。免疫保有割合は 0 歳で 39.4% (95% CI: 29.4, 48.9)、1 歳で 63.9% (95% CI: 52.9, 74.2) であった。

0 歳の接種確率を 50% (図 7A)、70% (図 7B)、90% (図 7C) に変化させた場合の全体の免疫保有割合はそれぞれ 59.6%、62.5%、66.2% であった。0 歳の接種確率を増加させると、0 歳から 3 歳の免疫保有割合が主に増加し、全体の免疫保有割合はわずかに増加した。同様に、 h_a を 2 倍 (図 7D)、3 倍 (図 7E)、0 歳接種確率を 90% かつ h_a を 3 倍に増加させた場合 (図 7F)、免疫保有割合はそれぞれ 74.7%、80.6%、82.1% であった。 h_a を増加させた場合、全体の免疫保有割合は大幅に上昇した。図 8 には、2025 年から隔年接種に政策が変更になった場合の 2030 年時点での免疫保有割合について、悲観シナリオ (図 8A)、楽観的シナリオ (図 8B) を示した。悲観的なシナリオでは、全体の免疫保有割合は 18.9% であり、楽観的なシナリオであっても 35.3% であった。悲観的シナリオでは、1 歳時点の免疫保有割合は 5.2% で、他の年齢層と比較して最も低かった。免疫保有割合は 5 歳まで上昇したが、6~20 歳では 20% を下回った。同様に、楽観的シナリオでは、免疫保有割合は 1 歳で最も低く、5 歳まで上昇したが、その後は 30% を下回ったままであった。

都道府県毎の 2021 年末時点の狂犬病に対する免疫保有割合を図 9(A) に示した。東日本と比較して西日本の方が免疫保有割合は低い傾向にあり、岩手県と長野県の免疫保有割合が一番高く、沖縄県が一番低い結果となった。また、狂犬病の R_0 を過去の大阪での狂犬病アウトブレイク時の 2.42 とした場合に、集団免疫閾値である 58.7% を下回っている都道府県を図 9(B) に示した。西日本の 6 府県が集団免疫閾値を下回っているという結果となった。次に、都道府県毎の免疫保有割合に影響を与える因子として、ステップワイズより、10 万人当たりの動物病院数 (オッズ比 1.004 (95% CI: 1.001, 1.008), $p = 0.013$) と飼い主の COVID-19 ワクチン 2 回目の接種

割合(オッズ比 1.015 (95% CI: 1.011, 1.019), $p < 0.001$)が変数として選択された。動物病院数と COVID-19 ワクチン 2 回目接種割合を説明変数として、OLS、GWR、MGWR モデルをあてはめた場合の R^2 と調整済み R^2 の結果を表 2 に示した。MGWR モデルが OLS、GWR モデルと比較して当てはまりが良いという結果であった。MGWR モデルのパラメーター推定値の結果を表 3 に示した。また、MGWR モデルにおける変数ごとのバンド幅は切片、動物病院数、COVID-19 ワクチン 2 回目接種割合でそれぞれ 11, 45, 45 であった。

最後に、予防接種政策が隔年接種に移行した場合の 2030 年時点の都道府県ごとのシナリオ分析の結果を図 10 に示した。悲観的なシナリオ(図 10A)では全ての都道府県において、免疫保有割合は 16%から 20%程度まで低下し、楽観的なシナリオ(図 10B)でも 31%から 35%程度に低下した。また、隔年接種のシナリオ分析から得られた免疫保有割合から、 R_0 を変化させた場合の集団免疫閾値のマッピングを図 11 に示した。楽観的なシナリオでは $R_0=1.2$ のとき、関東地方の一部の県と西日本の多くの県では閾値を下回った(図 11A)。また、 $R_0=1.5$ 以上のとき、全ての都道府県で閾値を下回った(図 11B, C)。楽観的なシナリオでは、 $R_0=1.2$ のときは全ての都道府県で閾値を上回っており(図 11D)、 $R_0=1.5$ のときは西日本の 4 県を除いて、閾値を上回った(図 11E)。 $R_0=2.0$ のとき、全ての都道府県で閾値を下回った(図 11F)。

D. 考察

本研究では、年齢別の予防接種歴を再構築した。公表されている予防接種効果の推定値を利用することにより、日本における犬個体群の狂犬病に対する免疫保有割合を定量化することに成功した。予防接種確率はカレンダー時刻と年齢の関数としてモデル化し、計算の結果、狂犬病に対する免疫保有割合は 2021 年時点で 64.3%であると推定された。また、予防接種サイクルを仮想的に変化させることで、いくつかの現実的に起こる可能性が高いシナリオを検討した。0 歳時の予防接種割合が低くなると、免疫保有割合は僅かに低下すると考えられた。また、未接種犬への予防接

種が飛躍的に拡大した場合(例: 2 倍、3 倍の接種割合を達成した場合)、免疫保有割合は 80%を超えると考えられた。他方、年 1 回の予防接種サイクルが 2 年ごとに延長された場合、免疫保有割合は 5 年以内に 40%以下に低下すると考えられた。

飼い犬の中で狂犬病に対する免疫保有割合を定量化したのは、われわれの知る限り本研究が初めてである。推定された免疫保有割合に関して、狂犬病の基本再生産数(R_0)は、1914 年から 1933 年にかけて大阪で発生した過去の記録に基づいて、2.42 (90%信頼区間: 1.94, 2.91) と推定されている。免疫保有個体が個体群の中にランダムに存在することを仮定すると、集団免疫を達成するための閾値は 58.7% (90%信頼区間: 48.5, 65.6) と計算される。アフリカとアジアでの疫学研究では、野良犬の数の減少に伴い、狂犬病の R_0 は多くの地域で現在 2.0 を下回っていると推定されている。これらの事実を考慮すると、現状の日本における免疫保有割合は、狂犬病の大規模流行を防ぐのには十分であると考えられる。個体群レベルの免疫では局地的な集団発生を防ぐことはできないが、本研究の結果から、毎年の狂犬病予防接種プログラムが現在の犬個体群の保護に寄与していることが示された。

また、集団免疫に関して、年 1 回の接種を 2 年に 1 回に緩和することで、免疫保持割合が集団免疫によって流行を防ぐための閾値を下回る可能性があることが示唆された。現在、狂犬病に感染した動物個体が日本に輸入される確率は非常に小さいと推定されている。また、現行の毎年接種政策は、十分な費用便益性が期待できないことで知られる。これらのエビデンスを踏まえ、予防接種の周期を緩和するという将来的なシナリオの可能性を検討した。残念ながら、2 年に 1 回の接種をするという選択肢は十分な集団免疫を維持するには不十分であることが示唆された。もちろん、将来の飼い主の予防接種行動を予測することは困難であるが、楽観的シナリオにおいても悲観的シナリオにおいても、狂犬病に対する免疫を有する犬の総数が大幅に減少することが確認された。また、都道府県毎の隔年接種シナリオ分析では狂犬病の R_0 が

2.42 よりも小さかった場合でも多くの都道府県においても集団免疫閾値を下回ることが示唆された。

日本における狂犬病に対する集団免疫レベルを向上させるための課題は以下の通りである。第一に、0歳の免疫保有割合が他の年齢層に比べて低いことである。0歳の犬個体群が最も狂犬病に感染しやすいが、モデル内で0歳の接種確率を上昇させても、全体の免疫保有割合を劇的に上昇させることはできなかった。第二に、ある年に未接種の犬はその翌年に接種する可能性が低く、翌年の予防接種確率を上昇させることは、全体の免疫保有割合を上昇させるのに非常に有効である。日本では、犬の出生時平均寿命は約13.7~14.8歳であり、アフリカ諸国(1.1~5.0歳)よりも長い。このことは、過去にワクチン未接種の飼い主を対象とした公衆衛生的アプローチが、最も効率的に免疫個体群数を増加させることを意味する。狂犬病予防接種の毎年義務接種および集団ワクチン接種の機会に関する飼い主の知識を向上させることにより、予防接種割合が向上する可能性がある。このような取り組みは、獣医師または地方自治体を通じて、予防接種歴のない犬の飼い主に焦点を当てることができる。

都道府県毎の免疫保有割合は西日本の方が低い傾向にあり、西日本の飼い主への接種勧奨のアプローチが効率的に日本全体の免疫保有割合を増加させる可能性がある。また、都道府県ごとの免疫保有割合に影響を与える因子としては、動物病院数と飼い主のCOVID-19ワクチン2回目接種割合が関連しており、動物病院数の増加やアクセス向上、飼い主のワクチンや医療に関するヘルスリテラシーの向上が免疫保有割合の増加と関連することが示唆された。また、MGWRモデルが免疫保有割合と影響因子の関連を見る際に一番当てはまりが良いモデルであったことから、動物病院数と飼い主のCOVID-19ワクチン2回目接種割合は空間的に関連のスケールが異なると考えられる。バンド幅の推定値が45であったことから、比較的広い範囲の従属性、空間的自己相関があることを示唆しており、ある都道府県の免疫保有割合は、その都道府県の特

だけでなく、周辺の都道府県の影響を受けている可能性がある。

本研究には4つの技術的限界があった。第一に、再構築された犬の個体数に未登録犬を含んでいないため、個体群数を過小評価している。従って、このモデルでは狂犬病に対する感受性群割合の算出は過小評価につながる可能性がある。しかし、野良犬の数は犬の総個体数に比べて非常に少ないが、未登録犬を含めた犬個体群は約700万頭以上存在すると推定されている。しかし、また、近年の登録頭数や申請件数の減少は0歳時点での平均寿命などの長期的な個体群動態への影響は少なく、モデルへの影響は少ないと考えられる本研究では構築した数理モデルを未登録犬も含めた犬個体群の予防接種割合に適合させており、未登録犬も加味した免疫保有割合を推定している。第二に、犬の0歳時の予防接種割合は直近20年間一定であると仮定した。第三に、本調査は便宜的なサンプリングであるため、日本の犬の飼い主の全人口を代表しているわけではない。例えば、健康やワクチン接種に関してコミュニケーションを取りたがらず、調査にあまり協力的でない飼い主を抽出していない可能性がある。第四に、犬種を考慮していない。また、全都道府県の飼い主の接種傾向が同一と仮定している。

E. 結論

本研究は日本の飼い犬の個体群は集団免疫によって狂犬病の感染機会から守られていることが示された。しかし、都道府県単位では、集団免疫閾値を下回っている県があるなど異質性があり、毎年接種政策を緩和した場合、免疫保有割合の閾値を下回ることが示唆された。動物病院数の増加やアクセス向上、飼い主のヘルスリテラシーの向上、予防接種をさせていない飼い主への接種勧奨が日本における飼い犬の免疫保有割合を増加させ、動物病院数の増加やアクセス向上、飼い主のヘルスリテラシーの向上ことに寄与する。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

雨宮 優理、井上 智、前田 健、西浦 博. 日本における犬個体群の狂犬病に対する免疫保有割合の推定と接種間隔の影響評価. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 登録番号: P-1206-4. 〒305-0032 茨城県つくば市竹園 2-20-3 つくば国際会議場. 2023 年 11 月. (ポスター発表).

雨宮 優理、西浦 博. 東南アジア地域における狂犬病の空間リスク評価. 第 34 回日本疫学会学術総会. 演題番号: P02-2-18. 〒520-8520 滋賀県大津市におの浜 4-7-7. 2024 年 2 月. (ポスター発表).

雨宮 優理、井上 智、前田 健、西浦 博. 都道府県別の犬個体群における狂犬病免疫保有割合の推定と影響因子の分析. 第 94 回日本

衛生学会学術総会. 演題番号: 007-01. 〒892-0816 鹿児島市山下町 14-50 かがしま県民交流センター. 2024 年 3 月. (口頭発表).

3. 講演会

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

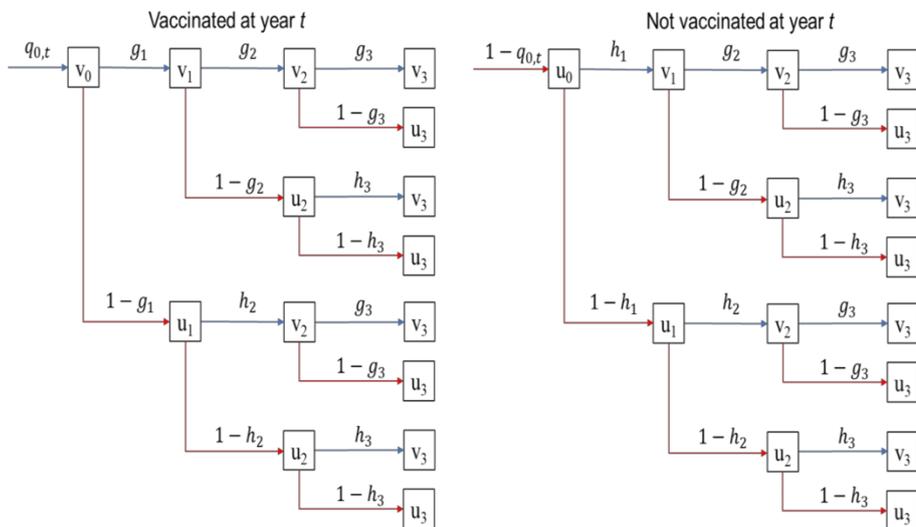
なし

3. その他

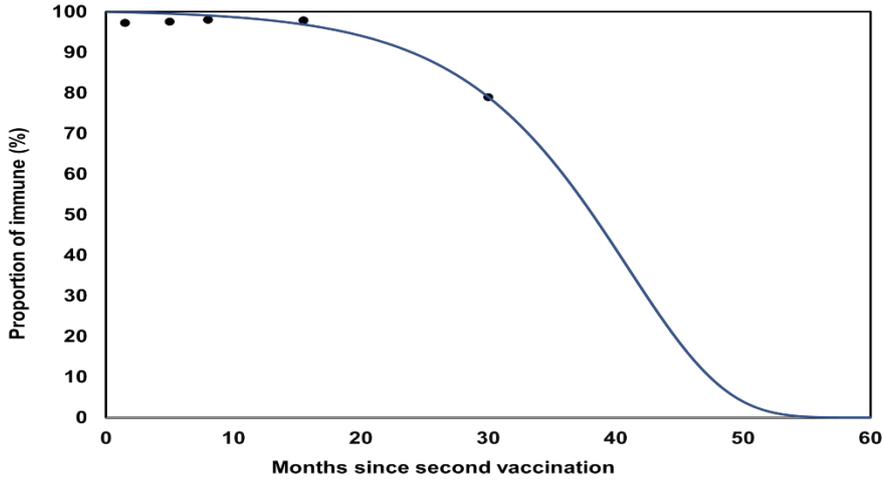
表 1

特徴	推定値
飼い主の年齢（歳）	
平均値 ± SD	45.7 ± 17.7 歳
性別（男）	284 人（53.1%）
居住地（西日本）	281 人（52.6%）
世帯人数に対する犬の割合	
平均値 ± SD	0.49 ± 0.3
犬の年齢（歳）	
平均値 ± SD	7.3 ± 4.7 歳
範囲	0 - 21 歳
犬の年齢階級	
≤ 5 歳	261 頭（41.5%）
6 - 10 歳	200 頭（31.8%）
≥ 11 歳	168 頭（26.7%）
狂犬病ワクチン接種歴（1 回以上接種）	610 頭（97.0%）
12 か月以内の予防接種歴	353 頭（56.1%）

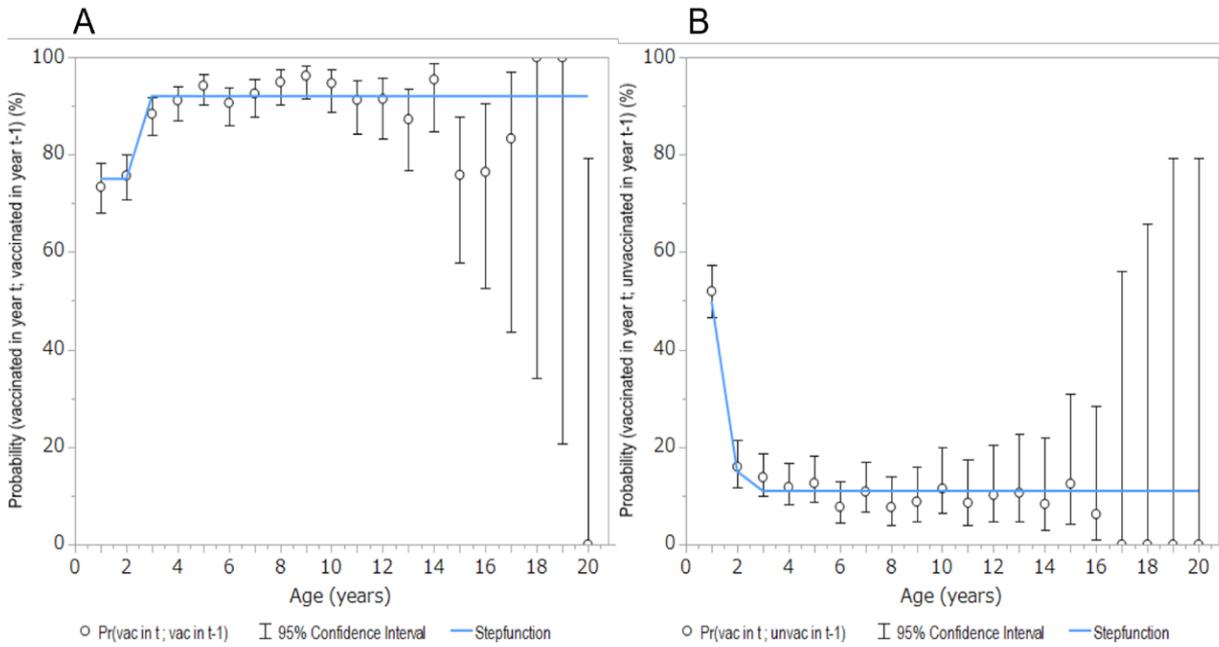
図 1



☒ 2



☒ 3



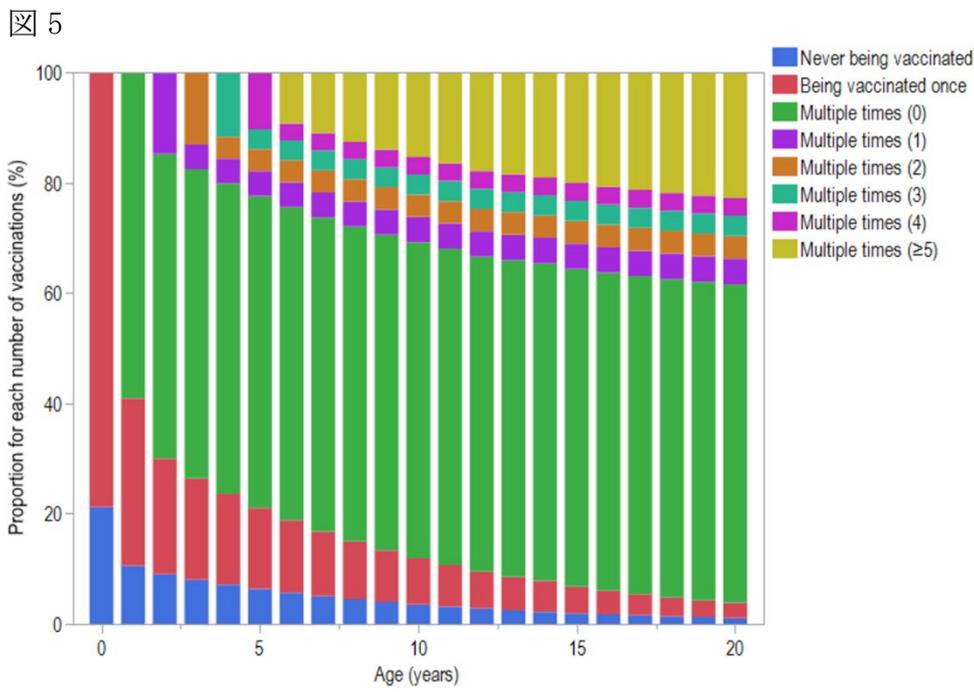
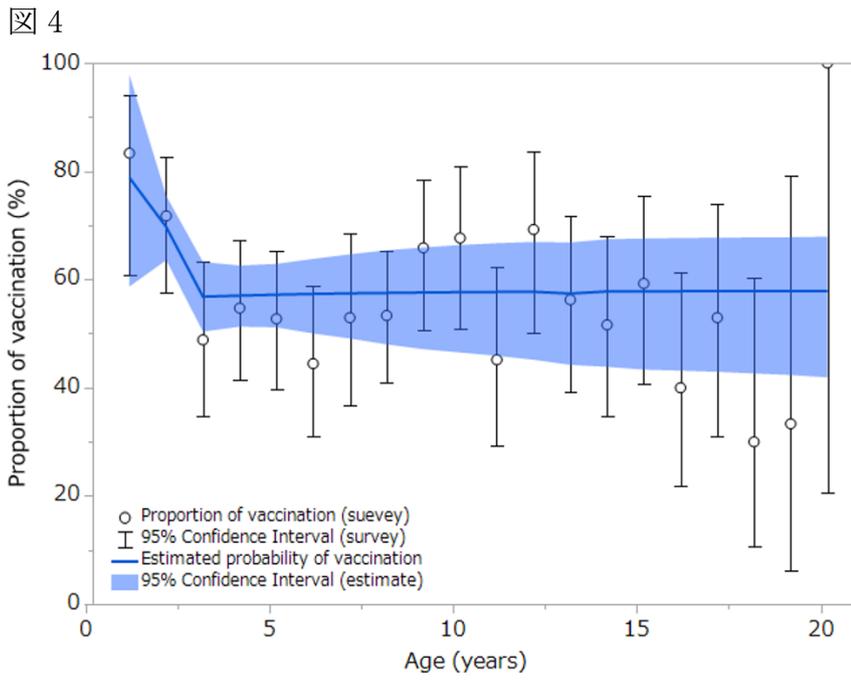


図 6

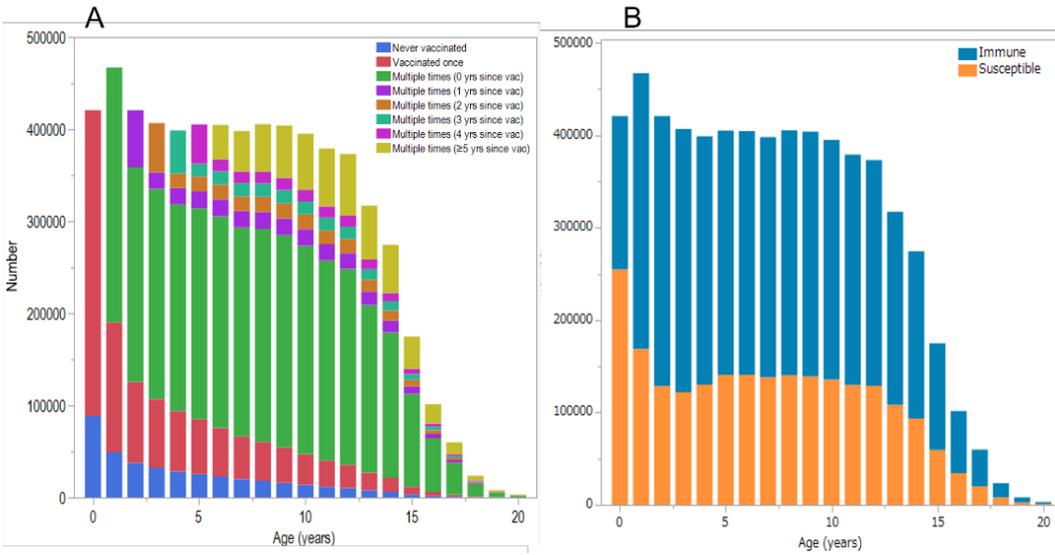


図 7

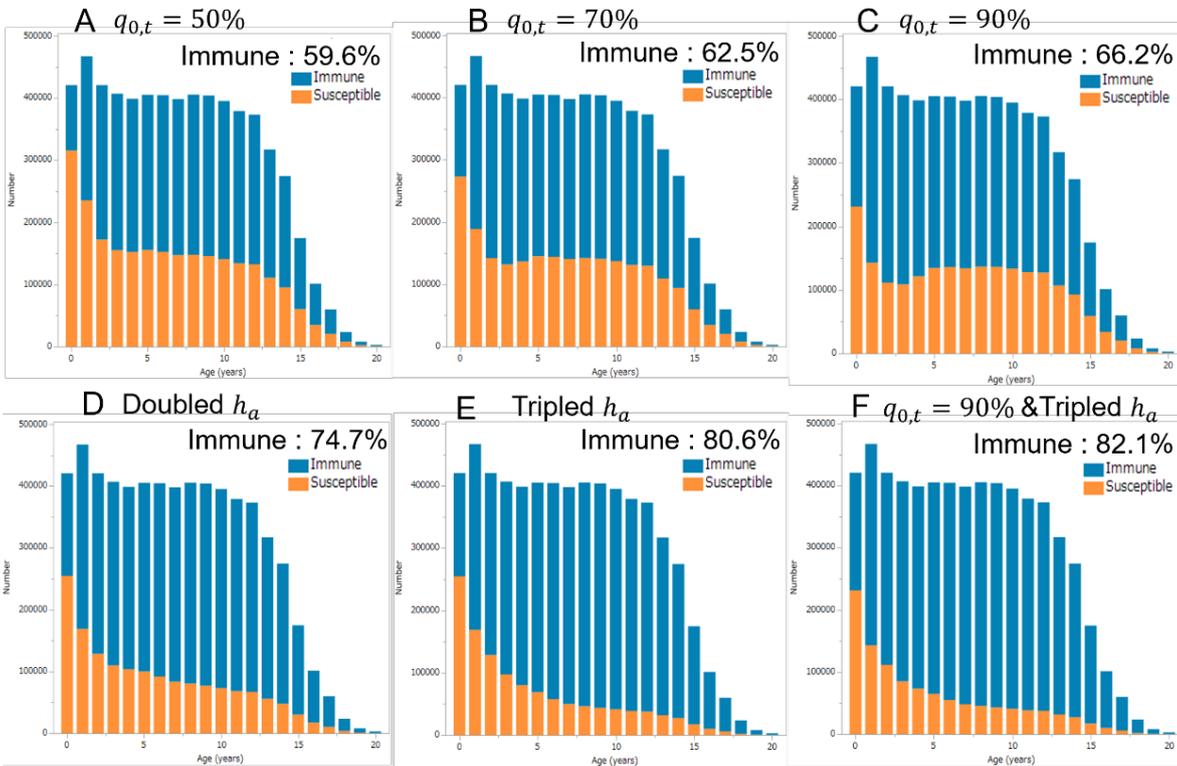


図 8

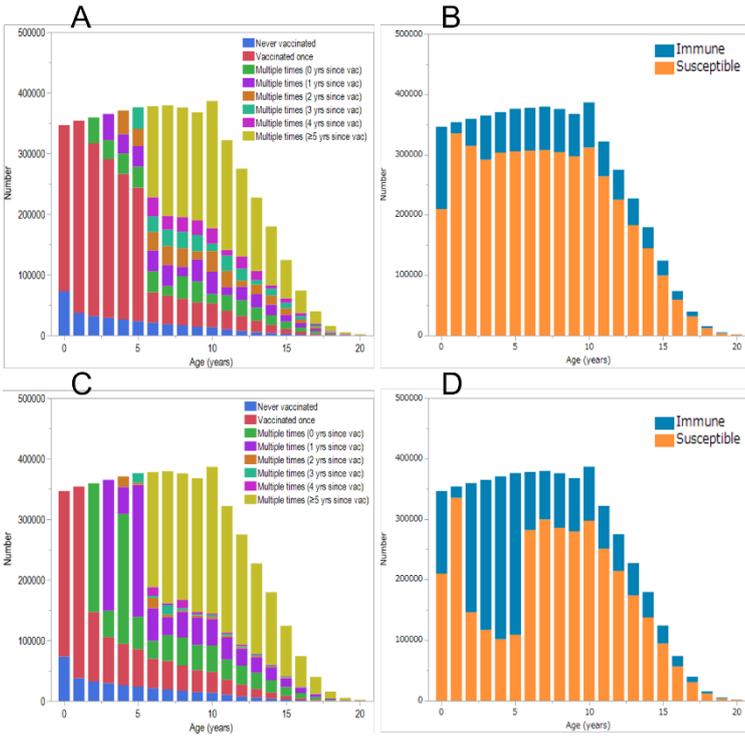


図 9

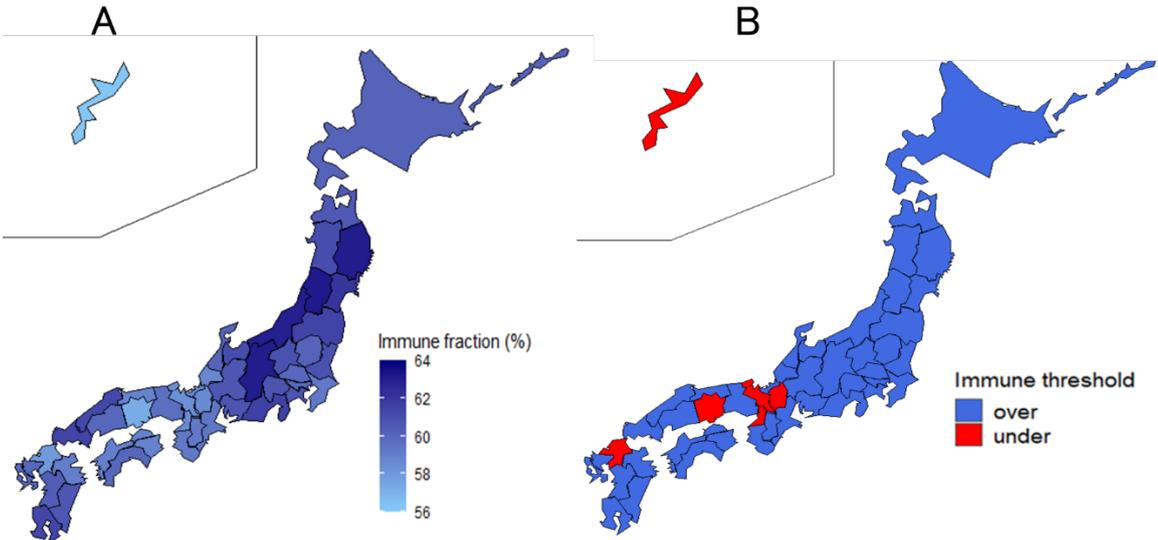


表 2

モデル	R ²	調整済み R ²
OLS	0.585	0.566
GWR	0.599	0.550
MGWR	0.859	0.761

表 3

	Exp (parameter)		
	最小値	平均	最大値
動物病院数(人口 10 万人当たり)	1.0058	1.0060	1.0061
COVID-19 ワクチン 2 回目接種割合	1.0151	1.0152	1.0152

図 10

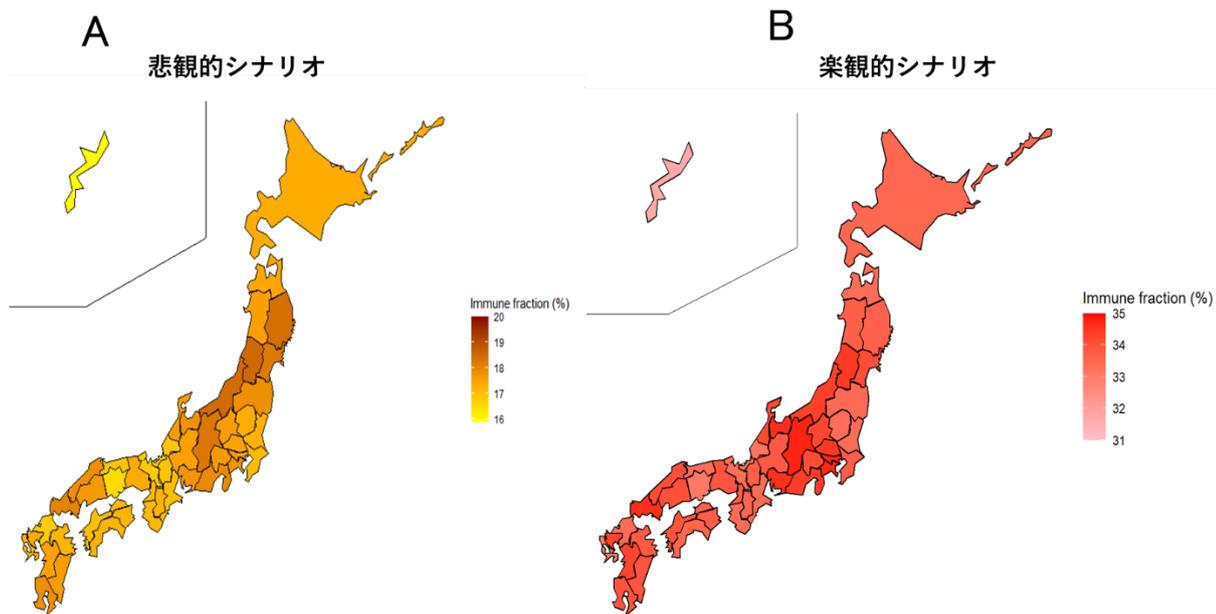
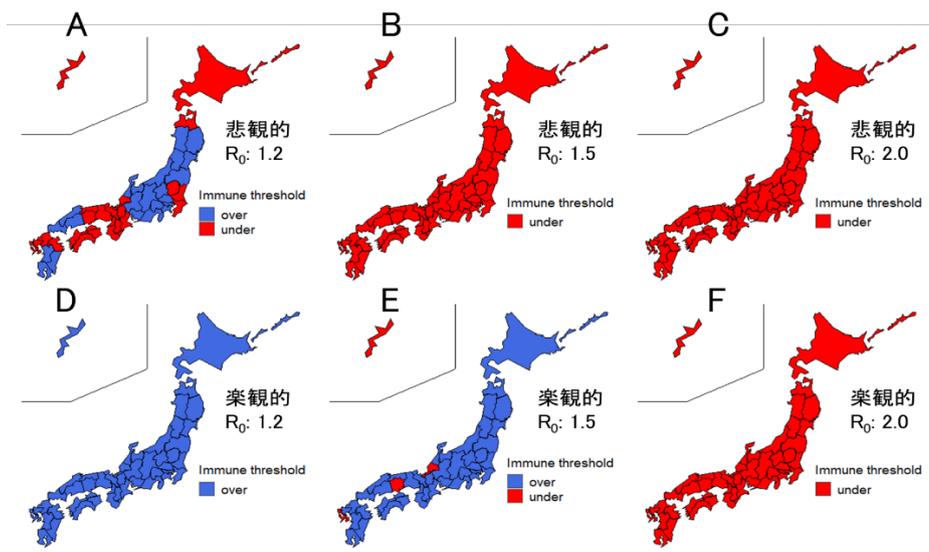


図 11



研究分担者 氏名(所属) 西園 晃 (大分大学 医学部・教授)
 研究協力者 氏名(所属) 福島慎二 (東京医大病院渡航者医療センター)

研究要旨：

わが国の人における狂犬病対策の課題の抽出とその対応策の検討を主題とし、邦人における狂犬病対策の現状と問題点の抽出とその対策の検討を目的とした。これまでは狂犬病流行地など海外渡航者向けの対応に主な注目が向けられていたが、国内実臨床の現場で狂犬病患者を診断する可能性もあり得ることから、対応にあたる医療従事者への意識づけのための方策と発生時対応も必要であり、彼らに対する狂犬病ワクチン接種のためのリスク分析と対策が求められた。COVID-19 後の海外渡航・往来再開を見据えて、新たに国内での輸入狂犬病に対する医療従事者向けガイドライン策定に向けた検討を行うこととし、海外渡航・帰国後医療のための(曝露前、曝露後ワクチン)に必要な種々のエビデンス形成を目的とした。

さらに海外で狂犬病に感染するリスクを評価し、渡航者の背景別、渡航国・地域別、職業別、曝露別のリスクを検討した。また国内のワクチン供給体制に関して、抗狂犬病グロブリン製剤の必要性も含め継続調査を行い、国内人用ワクチンメーカーと人用ワクチンの国内製造再開に関する問題点に関し意見交換を行い、課題を明確化した。

A. 研究目的

わが国は過去70年近く、輸入発症例など一部例外を除き狂犬病患者の国内発症は無い。ヒトにおける狂犬病対策は現状では、主に海外渡航に際しての曝露前ワクチン接種と、海外狂犬病流行国での動物咬傷受傷者に対する帰国後曝露後ワクチン接種が医療機関での主たる対応がその主たるものである。令和元(2019)年末で国産ヒト用狂犬病ワクチン(KMバイオロジクス社)の生産は終了し、同年7月からは新たに国内承認された海外製ワクチン(GSK社ラビピュール筋注用)の国内での流通が始まり、ワクチン接種のスケジュールも国際標準に則ったレジメが採用された。しかし現時点で需給に見合う輸入量が安定的に確保できるのか。さらに万一国内で狂犬病の再興

が見られた時に、対応できるヒト用ワクチンの備蓄対応や重症曝露に対する抗狂犬病グロブリン製剤の確保など臨床現場で遭遇する可能性に対する対応は定まっていない。

本研究では、邦人の海外狂犬病流行地への渡航における注意喚起や予防対応のみならず、稀ではあるが国内実臨床の現場で輸入狂犬病患者を診断する可能性が高い医師・看護師など医療従事者への意識づけと発生時対応も求められることから、これらの者に対する狂犬病ワクチン接種のリスク分析も必要であり、以下の検討課題を挙げる。

1. 海外、特に邦人の渡航が多い東南アジアに絞って、狂犬病に感染するリスクを評価し、渡航者の背景別、渡航国・地域別、職業別、曝露別のリスクを検討する。

2. 輸入狂犬病患者に接する医療従事者向けの対応（特に曝露後対応）マニュアルを策定し、公開することでインフェクションコントロールにあたる専門家からの意見を聴取する。
3. 国内のワクチン供給体制に関して、抗狂犬病グロブリン製剤の必要性も含め継続調査する。

2020年には14年ぶりとなる輸入狂犬病患者が国内で報告され、関係者（医療従事者や家族）への曝露後感染予防対策の必要性が改めて浮き彫りとなった。国内医療機関で帰国後発症狂犬病患者に対応した医療従事者や家族が狂犬病ウイルスの曝露を受けるリスクはゼロとはいえ、特に診断確定前に医療従事者は曝露のリスクにさらされる可能性がある。曝露の可能性のある医療従事者に対して必要に応じたワクチン量の確保と共に、曝露した医療従事者に対する適切な曝露評価リスクを構築することは重要で、これにより関係者に対する発症予防が可能となる。

狂犬病は致死的な疾患であるため、患者をケアした医療従事者が不安をかかえることが多い。このため、医療従事者に対するカウンセリングも必要である。曝露リスク評価を行い、迅速かつ適切に曝露した医療従事者をリストアップし、曝露後予防とカウンセリングを行うことも重要である。

海外渡航者数の増加を見据えて、新たに国内で輸入狂犬病が発生した場合の医療にあたる従事者向けマニュアル策定に向けた検討を行うこととし、海外渡航・帰国後医療のための（曝露前、曝露後ワクチン）に必要な種々のエビデンス形成を目的とする。

B. 研究方法

わが国の人における狂犬病対策の課題の抽出とその対応策の検討を主題とし、邦人における狂犬病対策の現状と問題点の抽出とその対策を進める。

(1)「医療従事者向けの狂犬病患者対応マニュアル」の策定を行う。

その内容としては、確定診断のための流れから、院内感染制御のための組織体制と診断確定後の届出基準、さらに入院後の患者マネジメントの実際と院内感染対策、死亡後の遺

体の管理、そして医療従事者に対する曝露後発症予防とこれを判定するための、曝露リスク評価のための流れを決定することとした。

また狂犬病に感染し、発症後症状が明らかになった場合の致命率はほぼ100%であるが、国内の医療機関では座して死を待つ、もしくは緩和治療のみで対応する可能性は低く、何らかの積極的医療が施される可能性が大きい。その際によりどころとなるものとしてミルウォーキープロトコール(Willoughbeyら¹⁾)により提唱された実験的狂犬病治療があり、2006年の2例の輸入症例と2020年の輸入症例の場合も、確定診断後には本法が施行された。このため、確定診断後に院内倫理委員会の承認を受け、速やかに治療を開始するためにミルウォーキープロトコール最新版の和訳を行い、対応マニュアルなどと共に実臨床の場に供する。

(2) 狂犬病侵淫国の海外からの帰国者に対して曝露後狂犬病予防治療にあっている国内医療機関、特に日本渡航医学会の全面的な協力を得て、昨年度に引き続き海外動物咬傷事故症例と曝露後治療の実態調査を継続する。

(2) 国内ヒト用狂犬病ワクチンの供給メーカーの協力を得て、国内におけるワクチン供給体制の調査(グラクソスミスクライン社)、更に国内未承認狂犬病ワクチンの輸入実態を医薬品輸入業者3社からの聞き取り調査も引き続き行い、現在日本国内に流通している狂犬病ワクチンの総数(概数)を調査する。またセーフティガードとしての狂犬病ワクチンの国内での生産・供給の必要性と生産可能性について、国内メーカーとの討議を継続する。

(倫理面への配慮)

倫理委員会(承認番号:大分大学1923、東京医科大学E2023-0041、関西医科大学2023373、奈良西部病院2024001)の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 狂犬病侵淫国(地)、特に東南アジア各国の保健セクターから挙げられた公式情報を元に、邦人が狂犬病の可能性のある動物から咬傷曝露を受ける可能性を地域別に検討した。

2. 2020年国内で14年ぶりに発生したヒト狂犬病輸入感染例を受けて、実際に患者へ対応する医療関係者（医師、感染制御看護師）への狂犬病ウイルスへの曝露に対する感染防御を図る目的で「医療者向け狂犬病感染予防ガイドライン」を作成した。立案するための基礎材料として、「医療従事者向け狂犬病患者対応マニュアル（第1版）」を作成した（資料1）。併せて「狂犬病曝露リスク評価フォーム」（資料2）、「狂犬病曝露対応フォローチャート」（図1）を策定した。その内容としては、i)確定診断のための流れ、ii)院内感染制御チームを中心とした組織体制、iii)届出基準、iv)入院後の患者マネジメントの実際（特にミルウォーキープロトコール（後述）を含む緩和医療の実際）、v)感染対策、vi)遺体の管理、vii)医療従事者に対する曝露後発症予防とこれを判定するための、「狂犬病の曝露リスク評価フォーム（フォローチャート）」である。さらに患者治療の唯一の指針である「ミルウォーキープロトコール第6版」（資料3）の完訳を行い、HPなどに公開し、医療者向けに周知を図った。

3. 国内のワクチン供給体制に関する継続調査では、2021年では国内承認、未承認を含め約58,000ドーズが、2022年では87,000ドーズが流通していることが明らかになった（図2）

4. 第93回日本感染症学会西日本地方回学術集会、2023.11.9-11、（富山市）、グローバルヘルス合同大会2023、2023.11.24-26、（東京）で「わが国における狂犬病対策の課題とその対応策の検討」を口頭発表し、国内での狂犬病発生時に医療にあたる関係者への感染予防策を含めた対応策について報告し、参加者とともに討論を行った。

5. 第27回日本ワクチン学会・第64回日本臨床ウイルス学会合同学術集会、2023.10.21-22、（静岡市）にて「狂犬病ワクチン接種後の狂犬病ウイルス抗体価に関する研究」を口頭発表し、参加者ととともに討論を行った。

D. 考察

狂犬病については、我が国では70年近く

国内での発生事例がないが、これは狂犬病予防法（昭和25年施行）によるところが大きい。国内におけるヒトへの狂犬病対策は、そのほとんどが海外での咬傷曝露に引き続く曝露後ワクチン接種（PEP）と海外渡航前の高リスク者への予防ワクチン接種（PrEP）に限られる。それは、狂犬病予防法により国内での清浄化が維持されているためである。

今後国内に狂犬病動物が流入・常在化し、わが国がもはや狂犬病清浄国ではないとされた場合には、ヒトへの狂犬病対策として、他の狂犬病常在国と同様の対応（咬傷曝露者へPEPの順守）を進めるべきで、この場合ワクチンの安定供給と共に、抗狂犬病グロブリン製剤の国内備蓄などの措置が必須である。

一方、グローバル化による国際的な人流の増加が、狂犬病予防法制定当時とは大きく異なっている現在では、今後の日本の狂犬病対策のあり方を再考する必要もある。我が国が現在と同じく狂犬病清浄国であり続け、これまで通り人とくに邦人に対する海外狂犬病流行地での動物（特にイヌ）に対する対策としては、海外渡航の際のリスク管理としてのPrEPのみならず、輸入（帰国後）狂犬病患者からの感染リスクなども想定して、それを取り巻く家族や医療従事者に対する狂犬病対策の提言も重要になる²⁾。

今後コロナ禍以前のように国際的な交流・渡航が増加すれば、動物曝露を受けた入国者の再度の増加と狂犬病患者の流入の懸念、必要に見合ったワクチン等の供給状況など引き続き注視しておく必要がある。国内のワクチン供給体制に関する継続調査では、2022年では国内承認、未承認を含め約87,000ドーズであり、2021年より29,000ドーズ増加していた。少なくとも緊急対応に足る量のワクチンの国内備蓄は確保されていると考えられた。

「狂犬病ガイドライン2013」³⁾—日本国内において狂犬病を発生した犬が認められた場合の危機管理対応—では、主にPEPの適用の判断に主眼が置かれていたが、これまで注目されてこなかった輸入狂犬病患者の対応にあたる医療関係者などへの曝露対応とPEPに関する国内での知見や対応に関する詳細な記載は無く、この点に焦点を当てた検討を行った。その結果、狂犬病患者の治療に対応した

医療従事者に対する米国とわが国の事例でのヘルスケアワーカー (HCWs) に対する PEP に関する文献調査⁴⁾では、曝露した可能性のある医療従事者に対する曝露後予防はほぼ適切に行われてはいたが、今後も国内においても同様な事例が発生する可能性も考慮し、患者家族や医療現場における狂犬病曝露のリスクアセスメント策定を進める必要がある。

参考文献

- 1) Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ, Chusid MJ, Rupprecht CE. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N. Engl J Med.* 2005 Jun 16;352(24):2508-14.
- 2) Henry RE, Blanton JD, Angelo KM, Pieracci EG, Stauffer K, Jentes ES, Allen J, Glynn M, Brown CM, Friedman CR, Wallace R. A Country Classification System to inform Rabies Prevention Guidelines and Regulations. *J Travel Med.* 2022, Jul 14;29(4):1-9
- 3) **狂犬病対応ガイドライン 2013.** <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou18/pdf/guideline2013.pdf>
- 4) Kan VL, Joyce P, Benator D, Agnes K, Gill J, Irmeler M, Clark A, Giannakos G, Gabourel A, Gordin FM. Risk Assessment for Healthcare Workers After a Sentinel Case of Rabies and Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 2015 Feb 1;60(3):341-8.

E. 結論

わが国の人における狂犬病対策の課題の抽出とその対応策の検討を主題とし、邦人における狂犬病対策の現状と問題点の抽出とその対策を中心に検討した。これまでは狂犬病流行地など海外渡航者向けの対応に主な注目が向けられていたが、国内実臨床の現場で狂犬病患者を診断する可能性もあり得ることから、対応にあたる医療従事者への意識づけのための方策と発生時対応も必要であり、彼らに対する狂犬病ワクチン接種のためのリスク

分析と対策が求められた。また 2024 年 2 月には、国内で飼育されていたイヌが、狂犬病予防法による定期予防接種を受けずに 12 人の住民に咬傷を負わせる事件が起きたことから、清浄国であるわが国においても狂犬病の重要性を継続して周知しておく必要がある。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kimitsuki K, Khan S, Kaimori R, Yahiro T, Saito N, Yamada K, Nakajima N, Komeno T, Furuta Y, Quiambao BP, Virojanapirom P, Hemachudha T, Nishizono A. Implications of the antiviral drug favipiravir on rabies immunoglobulin for post-exposure prophylaxis of rabies in mice model with category III-like exposures. *Antiviral Res.* 2023 Jan;209:105489. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105489. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36513207.
2. 西園晃、「帰国者における狂犬病ワクチン接種の状況」病原微生物検出状況 IASR, 2023, 44(2) (No.516), 24-25.
3. Mauhay JD, Saito N, Kimitsuki K, Mananggit MR, Cruz JL, Lagayan MGO, Garcia AM, Lacanilao PM, Yamada K, Saito-Obata M, Manalo DL, Demetria CS, Quiambao BP, Nishizono A. Molecular Analysis of Rabies Virus Using RNA Extracted from Used Lateral Flow Devices. *J Clin Microbiol.* 2023 Mar 23;61(3):e0154322. doi: 10.1128/jcm.01543-22. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36840574; PMCID: PMC10035306.
4. Demetria C, Kimitsuki K, Yahiro T, Saito N, Hashimoto T, Khan S, Chu MYJ, Manalo D, Mananggit M, Quiambao B, Nishizono A. Evaluation of a

- real-time mobile PCR device (PCR 1100) for the detection of the rabies gene in field samples. *Trop Med Health*. 2023 Mar 17;51(1):17. doi: 10.1186/s41182-023-00501-3. PMID: 36932428; PMCID: PMC10020757.
5. Cruz JL, Garcia AM, Saito N, Lagayan MGO, Dela Peña RC, Usana MS, Agustin SP, Tattao JZ, Mamauag CV, Ducayag OP, Nabus HLF, Flores PDDL, Fabon RJA, Peñaflor RP, Viñas DCG, Limsan CA, Bernales RP, Llamas MET, Balopeños LE, Morales RG, Migriño AMCV, Calunsag OJS, Datoy JJ, Palma KY, Sepulveda MCB, Eng MNJ, Moscoso JS, Julabar SMF, Mauhay JD, Espino MJM, Javier CJM, Kimitsuki K, Nishizono A. Evaluation of lateral flow devices for postmortem rabies diagnosis in animals in the Philippines: a multicenter study. *J Clin Microbiol*. 2023 Nov 22:e0084223. doi: 10.1128/jcm.00842-23. Online ahead of print. PMID:37991352.
 6. 西園晃、「ボルナウイルス科/フィロウイルス科/パラミクソウイルス科/ニューモウイルス科/ラブドウイルス科」、新型コロナウイルス感染症時代に忘れてはならないウイルス感染症、臨床と微生物、2023、335: 47-52.
2. 学会発表
 1. ワンヘルスの視点からの狂犬病とその予防、西園晃、第96回日本細菌学会総会シンポジウム「ワンヘルスの基礎と実践のフロントランナー」、2023. 3. 15-17、国内（姫路市）、口頭
 2. わが国における狂犬病対策の課題とその対応策の検討、西園晃、第93回日本感染症学会西日本地方回学術集会、2023. 11. 9-11、国内（富山市）、口頭
 3. わが国における狂犬病対策の課題とその対応策の検討、西園晃、橋本武博、福島慎二、野崎康伸、グローバルヘルス合同大会 2023、2023. 11. 24-26、国内（東京都）、口頭
 4. 狂犬病ワクチン接種後の狂犬病ウイルス抗体価に関する研究、福島慎二、西園晃、橋本武博、濱田篤郎、第27回日本ワクチン学会・第64回日本臨床ウイルス学会合同学術集会、2023. 10. 21-22、国内（静岡市）、口頭
 5. Exploring Host Gene Expression Dynamics in Lymph Node Inoculated with Different Pathogenic Rabies Virus. Kazunori Kimitsuki, Akira Nishizono. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP), Viral Diseases Panel Meeting, March 7 - 8, 2024, Incheon, South Korea, 国際、口頭
 6. Morphological and Pathological Features of Oita Virus, a Bat-Borne Rhabdovirus. Sakirul Khan, Akira Nishizono. 2024 International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim, March 5-6, 2024, Incheon, South Korea, 国際、ポスター、U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP), Viral Diseases Panel Meeting, March 7 - 8, 2024, Incheon, South Korea, 国際、口頭
3. 講演会

「続どうする？どうなる？狂犬病ワクチン」、西園晃、第12回トラベラーズワクチン講習会、2023/1/22、国内、口頭
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得

無し
 2. 実用新案登録

無し
 3. その他

無し

目次

1. はじめに
2. 狂犬病患者の確定診断のために
3. 組織体制
4. 届出基準
5. 入院後の狂犬病患者マネジメントの実際
6. 消毒・汚染除去等
7. 遺体の管理
8. 医療の現場における濃厚接触者の特定と曝露後発症予防措置について

1. はじめに

狂犬病は狂犬病ウイルスによって引き起こされる致死性の脳炎でヒトを含めた全ての哺乳類が感染発症しうる代表的な人獣共通感染症の一つであり、わが国では「感染症法」において 4 類感染症全数把握疾患（三種病原体）に指定されている。多くの国・地域でイヌが狂犬病ウイルスの主たる媒介動物であるが、様々な野生動物によっても媒介され、日本等のごく一部の清浄国を除いた全世界でその流行が認められる。狂犬病は感染後ひとたび発症すれば治療はなく、ほぼ 100%死に至る。しかし、狂犬病の潜伏期間は長いため（平均 30~90 日）、曝露から発症までの間にワクチンの連続投与により防御免疫を獲得させることで発症を阻止することが可能である（曝露後発病予防治療）。世界では毎年 6 万人以上が狂犬病で死亡していると推定されており、2,000 万人以上が曝露後発病予防治療を受けていることから、依然として公衆衛生上の重要な疾患であり、世界保健機構（WHO）は狂犬病を制圧すべき「顧みられない熱帯病」の一つに挙げている。

わが国で狂犬病患者に遭遇することはまれであるが、海外から帰国後に発症した例がまれに存在するために、患者を診断・治療、ケアする可能性のある医療関係者は、対応すべき注意点を心得ておく必要があり、その要点をここにまとめた。

2. 狂犬病患者の確定診断のために

2-1 問診上の留意点

狂犬病流行国への海外渡航歴と動物咬傷歴、洞窟探検の有無

2-2 前駆症状

全身倦怠感、食欲不振、頭痛、精神不安など非定型的症状、咬傷部での灼熱感、疼痛や痒みなどの知覚異常、筋肉痛など（咬傷が癒えた後にも自覚される場合がある特徴的な前駆症状）

2-3 疑うべき症状として頻度の高いもの*

恐水症（液体や固形物の嚥下困難や嚥下の際の激しい痙攣と疼痛のため飲水などを拒むようになる、またはその為の強い口渴感）、恐風症（エアコン・送風機など顔面への空気の流れに過敏に反応して避けようとする）、発熱、不穏、呼吸困難、多弁・攻撃性、唾液分泌過多、悪心・嘔吐、麻痺（脱力、歩行困難、深部腱反射の低下）

2-4 2-1, 2 で臨床的に強く狂犬病が疑われた場合は入院させ対応を開始する

2-5 確定診断は感染研ウイルス一部、獣医科学部が担当する（代表 03-5285-1111）

2-5-1 管轄する保健所にまず一報を入れ、感染研との連携の元に患者検体を採取する

2-5-2 唾液の採取（スワブで口腔内を拭い検体用スピッツに保存、1 時間おきに 3 回、翌

日に1回採取)

2-5-3 後頸部皮膚生検（皮膚科医にコンサルトし、トレパン径5-7mmを用いパンチバイオプシーを行う。得られた検体は容器に密閉し、変性を防ぐために-20℃のクール便で送付)

2-5-4 いずれの検体も採取後、国際基準に則り三重包装で感染研へ郵送のこと（保健所が担当し運送業者へ委託）

3. 組織体制

- ・対応部門：病院の感染管理部門（地域の保健所や国立感染症研究所との協力）が狂犬病の報告を受け次第、迅速に対応する
- ・リスク評価の決定には、病院の感染管理部門と保健所や国立感染症研究所との連携が必要である。

4. 届出基準

感染症法第12条第1項に基づき、狂犬病と診断した医師は、直ちに最寄りの保健所に届出なければならない。

届出基準：

（ア）患者（確定例）

医師は、(a)の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から狂犬病が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、狂犬病患者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

（イ）無症状病原体保有者

医師は、診察した者が(a)の臨床的特徴を呈していないが、次の表の左欄に掲げる検査方法により、狂犬病の無症状病原体保有者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

（ウ）感染症死亡者の死体

医師は、(a)の臨床的特徴を有する死体を検案した結果、症状や所見から、狂犬病が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、狂犬病により死亡したと判断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

（エ）感染症死亡疑い者の死体

医師は、(a)の臨床的特徴を有する死体を検案した結果、症状や所見から、狂犬病により死亡したと疑われる場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

(a) 臨床的特徴

狂犬病は狂犬病ウイルスを保有するイヌ、ネコ、コウモリ、キツネ、スカンク、コヨーテなどの野生動物に咬まれたり、引っ搔かれたりして感染し発症する。潜伏期は1～3カ月で、まれに1年以上に及ぶ。臨床的には咬傷周辺の知覚異常、疼痛、不安感、不穏、頭痛、発熱、恐水発作、麻痺と進む。発症すると致命的となる。

検査方法**	検査材料
--------	------

分離・同定による病原体の検出	唾液
蛍光抗体法による病原体の抗原の検出	角膜塗抹標本、頸部の皮膚、気管吸引材料、唾液腺の生検材料、脳組織及び脳乳剤
RT-PCR 法による病原体の遺伝子の検出	唾液、髄液、脳組織及び脳乳剤
Fluorecent Focus Inhibition Test 又は ELISA 法による抗体の検出	髄液

5. 入院後の狂犬病患者マネジメントの実際

5-1 発症後の狂犬病患者をミルウォーキープロトコール（別紙参照）で救命することはほとんど困難であることを家族に説明し、患者の苦しみをとるための緩和治療を主体に考えるべきである

5-2 緩和治療について：

- ・ミダゾラム（ドルミカム）

小児：0.1mg/kg/dose 静注、筋注、経口 4-8 時間毎

成人：5mg/ml を 10-15mg 筋注または 2.5-5mg 静注、15mg/錠を 1/2 錠経投与

- ・ジアゼパム（ホリゾン、セルシン）

小児：0.3-0.5mg/kg を 2-4 時間毎、24 時間で 20-40mg/kg を越えないこと

成人：10mg-30mg を静注で 3-4 回/日で維持

5-3 ミルウォーキープロトコールを開始する場合は、院内倫理委員会の承認を受けた上で開始する。

5-4 感染対策感染は標準予防策を基本に、診断が確定した場合の患者のケアや診断用の検体採取の場合は、必要に応じて接触感染対策、飛沫感染対策をとる。

5-4-1 病室は個室管理にし、ベッドは音や光、エアコンの送風部などを極力避ける

5-4-2 唾液の分泌が過剰になりがちのため、吸引を行う際は、吸引チューブはディスプレイブルを使用する。

6. 消毒・汚染除去等

- ・吸引ボトルは 0.1%次亜塩素酸ナトリウムに 30 分浸漬し、すすいで乾燥させ滅菌措置を確実にを行う。患者の唾液や体液が飛散したと考えられる場合は 70%以上エタノールまたは 0.1%次亜塩素酸ナトリウムで清拭する。

- ・患者から排出された廃棄物は感染性廃棄物として扱う。排出する際には、廃棄物容器の表面をアルコールや抗ウイルス作用のある消毒剤含浸クロス（不織布）で清拭消毒する。事前に廃棄の条件については委託業者に確認しておく。

- ・患者が使用したリネン類の洗濯は、施設外に持ち出す際は 80℃・10 分間の熱水消毒または 250 ppm 次亜塩素酸ナトリウム 30 分浸漬を行った後に持ち出して洗濯するか、水溶性ランドリー袋に入れて洗濯する。施設内で洗濯する場合は洗濯機に入れるまでは手袋、長袖ガウン、サージカルマスク、眼の防護具を着用する。洗濯後のリネンの取り扱いの際に特別な PPE は不要である。

7. 遺体の管理

死亡後のエンバーミングは行わない。葬儀業者への受け渡しの際、納体袋は不要

8. 医療の現場における濃厚接触者の特定と曝露後発症予防措置について

8-1 ICD/ICN が対応した医療従事者への聞き取りを行い、狂犬病の曝露リスク評価フォーム（第 1 版）、狂犬病曝露対応フローチャート（別紙）に沿って曝露後ワクチン接種の可否を決定する。

8-1-1 関わった医療従事者のリストアップ

<関わった医療従事者の定義とリストアップ>

対象期間：狂犬病患者が「症状を発症する 14 日前から死亡するまで」の期間

対象者：関わった医療従事者

対象場所：診療を行った病院内のすべて

(※家族や職場、救急隊などのリストアップは保健所)

(※確定診断した医療機関と初療した医療機関が異なる可能性があるため、複数の医療機関に関わる可能性がある)

8-2 薬剤部を通して、狂犬病ワクチン筋注用ラビピュールを入荷し、0 日， 3 日， 7 日， 14 日， 28 日に接種する。

8-3 患者からの曝露が WHO の定めるカテゴリ III に相当する場合は迅速に狂犬病ワクチン筋注用ラビピュールによる曝露後予防を開始する

8-4 医療従事者以外の患者家族などへの聞き取りは保健所が担当し、8-1 に従って発症予防措置の可否を決定する

*：フィリピン RITM Management protocol for rabies より

**：国立感染症研究所 病原体検出マニュアル 2022 年 2 月版（第 3.1 版）

資料 2

狂犬病の曝露リスク評価フォーム（第1版）

併せて別紙「狂犬病曝露対応掲載フローチャート」を参照ください。

1. この患者に関わったのはどの部署ですか？

2. あなたの仕事の立場を記載してください。

3. 患者との物理的接触について以下の問いにお答えください。

まず初めにこの患者の処置においてスタンダードプレコーションを常時遵守していましたか

はい・いいえ

1) 唾液、涙、脳脊髄液（CSF）、または気道液を含んでいた可能性のある体液との目、鼻、口、または傷のある皮膚に接触するような物理的接触。（患者に噛まれた、あるいはキスされたなど）

はい・いいえ

2) 狂犬病の検査に関連する検査検体との目、鼻、口、または傷のある皮膚に接触するような物理的接触。

はい・いいえ

3) 汚染された針から針刺しをした。

はい・いいえ

以上1)～3)で「はい」の方は直ちに曝露後予防接種を開始してください

4) この患者に挿管しましたか？

はい・いいえ

その際に目、鼻、口を覆うフェイスシールドやその他の个人防护具を着用していましたか

はい・いいえ

「いいえ」の場合、呼吸器分泌物が目、鼻、口あるいは傷のある皮膚に接触しましたか

はい・いいえ

「はい」の方は直ちに曝露後予防接種を開始してください

5) この患者の気管チューブのメンテナンスまたは口腔ケアを実施しましたか

はい・いいえ

その際に目、鼻、口を覆うフェイスシールドやその他の个人防护具を着用していましたか

はい・いいえ

「いいえ」の場合、呼吸器分泌物が目、鼻、口あるいは傷のある皮膚に接触しましたか

はい・いいえ

「はい」の方は直ちに曝露後予防接種を開始してください

4. 以上尋ねた以外に懸念している患者からの曝露はありますか

5. 狂犬病ワクチン接種歴

以前に狂犬病ワクチンを接種したことがありますか？

はい・いいえ

「はい」の場合最終接種時期と接種の内容についてお答えください

6. その他

資料 3

ミルウォーキプロトコール (MP) version 6 (updated November 2018)

1. 狂犬病を臨床的に発症した患者には、狂犬病ワクチンや免疫グロブリン(RIG)の投与は勧められない。これらが奏功したことはなく、有害な結果を引き起こす可能性もあり得る。

【 根拠 】

- ・ RIG の投与は生存のために不可欠な脳内でのウイルス排除と髄液中の狂犬病抗体産生を逆に遅らせるからである。
- ・ これまでの予備的データで、コウモリ由来の狂犬病においては、狂犬病ワクチン接種が生存期間をむしろ悪化させることが分かってきている。
- ・ 疫学的には予後不良である狂犬病患者に対し、末梢でのウイルス産生量が減少するというエビデンスのあるβインターフェロンの有用性が示唆されている。特に CNS での応答が乏しいことが多いイヌ由来の狂犬病の場合に考慮されて良い。インターフェロンは、中枢神経以外の臓器でのウイルスの増殖に対して有用であり、血清中にウイルス中和抗体の産生が確認されるまでの1週間程度の猶予を得ることができる。

2. 患者は隔離して経過観察を行う。

- ・ 角膜や固形臓器の移植によるものを除き、狂犬病のヒト-ヒト感染の報告例はない。
- ・ RFFIT、FAVN またはその他の中和抗体の検査により血清中和抗体価 $>0.5\text{IU/ml}$ の状態、唾液中の RT-PCR が3回連続で陰性となった場合、隔離を解除することができる。

3. 実験室内検査にて確定した狂犬病患者は、頭蓋内圧のモニタリングを含む集中治療が可能な三次医療施設に搬送する。

- ・ 頭部外傷や破傷風の管理が可能な医療機関であれば、途上国の医療施設でも狂犬病の対応は可能である。

4. 治療を進めるにあたっては狂犬病の検査が可能なリファレンスラボへアクセスできることが必須である。

- ・ まず検体輸送を最優先にする必要がある。さもないとラボへのサンプルの輸送、分析、報告に遅れが生じ、患者の治療に不利益が生じる可能性がある。報告は、通常の報告手段に加え、できるだけ早く電話や電子メールで行う必要がある。
- ・ 輸送の都合などにより診断がつかないまま5日間経過した場合、ミルウォーキプロトコール (MP) による治療を開始する必要がある。初期7日間の鎮静を行うことは未治療群と比較して有用である。
- ・ 狂犬病の抗G蛋白質抗体の測定にはBio-Rad Platelia Rabies II Kit (human) #355-1180の使用を検討すべきである。これは、ELISA法によるもので、ヒトでの使用に関する比較研究や前例がある。この測定法は迅速に実施可能であり、リファレンスラボのバックアップを目的として、実地で行うことができる。
- ・ 狂犬病抗G蛋白質抗体を測定するためにベッドサイドで使用可能なADTECのRAPINA法の使用も検討する。Vaccine (2012) 30:3891-96を参照のこと。
- ・ 急速に進行する脳炎の場合、結果報告が迅速に行われなければ意味がない。時間がかかる標準的な報告方法に加えて、治療チームの指定されたメンバーに電話、電子メール、テキストで結果が報告されるように手配すること。
- ・ 現場の治療チームに検査結果が報告される場合は、我々のチームと迅速な検査結果の共有を図るよう許可を得ること。(特に、CDC アトランタでは結果連絡の前に、最近この許可を必須としてきている)

5. 治療にはリハビリテーション施設へのアクセスも必要である

- ・我々のチームを早急にかつ毎日治療に関与させること。

6. 治療のためには一般的に同時並行的に 2 つのグループでコミュニケーションを取ることが必要である。

- ・第一グループは医師、検査技師、外部コンサルタントの少人数の守秘義務を厳守し、コミュニケーションのとれるグループである。電子メールや WhatsApp などのテキストメッセージアプリケーションによって実施する。
- ・第二グループは疫学、公衆衛生対応、物流・医薬品調達、広報を担当する公衆衛生・研究所当局のより大きなグループである。こちらのグループ間の情報共有は電話会議や電子メールによって行う。

7. 入院初日を HD 0 としてこの日より入院日数 (HD) をカウントする。合併症を予測するために前駆症状の期間を数えるよりこの方が正確である。

8. 患者によっては入院が遅れる場合がある。一般的にこのような患者の入院日数のカウントは、通常入院につながる客観的な神経学的症状（例：極度の興奮状態、麻痺、運動障害、頻脈を伴う不整脈や徐脈、持続勃起症）が現れた日からカウントする（つまり神経学的症状出現時を入院初日 (HD 0) とする）。一方、自覚症状（不眠、疼痛、知覚異常）はこれらを前駆症状として示す期間が長く、経過を予測する上で信頼できないため、HD 0 を設定する際には使用しないこと。〈プロトコルはいつ実施するか？〉ミルウォーキプロトコル (MP) の目的は、HD 0 から HD 7 の致死的な自律神経機能障害（狂犬病患者の 20% が自律神経機能障害で死亡する）を予防することにある。特に麻痺性狂犬病やコウモリ由来の狂犬病では 1-2 週間かけて知覚障害や痛みの前駆症状が現れることがある。このような患者についても観察を継続し、著しい自律神経機能障害（頻脈、徐脈）または麻痺が生じた時点でプロトコルを開始する。

9. 入院して最初の 1 週間は積極的な鎮静が不可欠である。

- ・外部からの刺激を最小限にする。定期的な神経学的検査は行ってはいけない。
- ・医療行為に関連する刺激に対して自律神経の反応がなくまるまで深く鎮静を行う。異常運動については心配しなくても良い。心停止などの合併症のない狂犬病では発作は非常にまれであるし、そうならば別の診断を考えるべきである。
- ・狂犬病患者では、常に多少の頻脈や血圧変動があるため、それらの変動に対する忍容は必要である。鎮静を必要とする重大な自律神経機能障害とは、小児の場合は心拍数 >150 回/分または <60 回/分、収縮期血圧 >120 mmHg または <75 mmHg、成人の場合は収縮期血圧 >152 mmHg または <100 mmHg である。（附表参照のこと）
- ・入院後 7 日間の致死的な自律神経機能障害を予防するために、 $0.5-1.0$ mg/kg/h のケタミンを使用することを推奨する。狂犬病患者は、診断時から NMDA 受容体の興奮性アゴニストであるキノリン酸の濃度が非常に高い。ケタミンはこのアゴニストを阻害する。 3.5 mg/kg/h までの投与が必要な場合がある。
- ・ケタミンは、気管内吸引や体位交換時の血管反応性を最小限するためにケタミンとベンゾジアゼピン系（一般にはミダゾラム）の併用が最適である。ミダゾラムは 4.0 mg/kg/h まで投与が必要な場合もある。ミダゾラムは活性代謝物の蓄積により、代謝性アシドーシスを引き起こす可能性がある。
- ・鎮静剤使用の目的はよく見られる異常行動に対してではなく、心臓の自律神経機能障害の抑制のために使用されるものである。

- ケタミンやミダゾラムによる鎮静を最小限にするため、ハロペリドールの使用を検討する。ハロペリドールは狂犬病患者には palliative (緩和的) であることが知られている。ケタミンやミダゾラムを十分に使用しても患者が興奮したままの場合に、ハロペリドールが有効であることが次第に分かってきた。(現在、早期から定期的に使用することで、より危険な鎮静を最小限に抑えられるかどうかを検討しているところである。)
- プロポフォールは狂犬病患者では過鎮静になる傾向があるが(脳波の平坦化など)、脳波や BIS のモニタリングを行うことで慎重に使用できる。
- バルビツール酸系睡眠薬は、免疫抑制作用があるため、狂犬病ウイルス除去に十分な免疫反応が得られるまでは(中和抗体価: 血中 0.5IU/ml 以上、髄液中 1.0IU/ml 以上) 禁忌である。
- オピエートと中枢性 α アドレナリン作動薬が使用されてきたが、コメントできるほどの効果はない。ケタミンには十分な鎮痛作用がある。オピエートは瞳孔検査に影響を与え、重度の興奮状態には有効な可能性があるが、ハロペリドールの方がむしろ有効である。
- 患者が麻痺症状を呈している場合、鎮静は適応外である。麻痺が疑われる場合、鎮静は不十分になることが多い。狂犬病の典型的な経過では HD10 までに完全麻痺と感覚喪失となる。
- 鎮静の状態は脳波や BIS モニターでモニターすることができる。バーストサプレッションに対する鎮静は**推奨しない**。脳波が抑制された場合、鎮静は一時的に中止すべきである。

10. HD8 から積極的に鎮静薬を減量する。12 時間ごとに離脱を試みる。可能であれば HD12 までに鎮静を解除する。

- この時点で迷走神経は機能しておらず、アトロピンの効果はなくなる。
- 特に顔の動きに対する異常な動きは許容すべきである。これらは痙攣発作ではなく、回復期によく見られるもので、通常鎮静剤には反応しない。
- 追加の鎮静が必要な場合、ベンゾジアゼピンやケタミンの再増量ではなく、クロニジンやデクスメトミジンの追加を検討する。
- 脳浮腫がある場合は積極的に鎮静薬を**漸減しない**こと。

11. 中心静脈カテーテル、尿道カテーテル、経鼻胃管 (NG) を留置する。2 週目の狂犬病患者で見られる短期間 (5 日間程度) のイレウスに対する栄養補給には NJ チューブの使用が推奨される。狂犬病ウイルスは腸管の筋層間神経叢の働きを抑制する。

- 心エコーで細胞外液量が少ないと判定された患者では中心静脈圧 CVP が正常である。

12. 正常体液量 (normovolemia) と血清ナトリウム値 $> 145 \text{ mEq/L}$ を維持する。

- 入院 5 日目に塩類喪失が生じるため、初期の 2 週間は等張液の使用が強く推奨される。
- 血清 Na 濃度を正常に保つために、初期の 2 週間はフルドロコルチゾン (鉱質コルチコイド) (小児 $100 \mu\text{g}$ ~ 成人 $200 \mu\text{g}$) を投与する。さもないと、高張食塩水を投与しても塩類喪失のコントロールが非常に困難になる場合がある。
- フルドロコルチゾンが入手できない場合、ヒドロコルチゾンの生理的投与 (3 倍ストレス投与ではなく 1 倍ストレス投与; 成人では $15\text{mg}/\text{日}$ を Q8-12h に分割、小児では $8\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を Q8h に分割) を考慮する。ヒドロコルチゾンは、高用量では軽度の免疫抑制のリスクがある。
- 狂犬病では、入院 6-8 日目、又は 13-15 日目に脳動脈攣縮とともに、脳浮腫が見られる。低ナトリウム血症による脳浮腫はこれらの過程を増悪させる。画像では頭蓋内圧の上昇をとらえることは困難である。超音波による視神経鞘径は、頭蓋内圧の直接モニタリングが不可能な場合に有用である。
- 強心薬の使用: フルドロコルチゾン (フロリネフ®) と生理食塩水の併用を用いるが、狂犬病の治療中に強心薬を用いることはほとんどない。

- 血管攣縮の時期（入院 5-8 日、入院 12-15 日）には強心薬の使用を考慮する。
- 狂犬病ウイルス感染による軽度のアドレナリン副腎髄質機能不全（アドレナリン分泌低下）を伴うことがある。
- 血管収縮剤は、テトラヒドロビオプテリン(BH4) 欠乏による NO を介した血管拡張と相殺されないため、イレウスを悪化させる。可能であれば、血管収縮薬の投与量は、経頭蓋超音波ドプラー(TCD)に基づき血圧を目標とするのではなく、年齢に対する正常な脳血流速度を指標に決定することを提案する。この指標を用いることにより強心薬の投与量を少なくすることができる。そして、目標平均血圧(MAP)を個別化することができる。
- 狂犬病では心筋症を起こさないため、 $\beta 1$ 刺激薬が適応になることはほとんどない。（極度の自律神経障害から心筋梗塞を起こす例は稀にある）。
- NO による肺血管床の血管拡張の低下による軽度の肺高血圧症を伴うことがある。下大静脈径から評価される細胞外液減少(hypovolemia)では、中心静脈圧(CVP)は正常に見えるかもしれない。

13. 通常のパラメータを指標に人工呼吸を行う。狂犬病患者では pCO₂ の変化に対する中枢神経系の反応を維持する。つまり低炭酸ガス化を避ける。

- ・患者の BH4 欠乏の程度を評価し測定することは、低圧脳循環自動調整の障害を予測できる（通常は脳血流が低下すると、低圧脳循環自動調整により脳血流が増加するように働くが、BH4 が欠乏すると低圧脳循環自動調整が障害され脳血流が低下する）。また、BH4 欠乏状態では肺高血圧症や副腎髄質機能不全（アドレナリン分泌低下）の原因となる可能性がある。
- ・長期間の気管内挿管（約 3 週間）となることを考慮すると、気管切開を検討する 경우가多い。入院後 7 日目までは血管攣縮や自律神経障害のリスクが高いため、気管切開は 8~12 日目に行う。

14. 低用量の持続インスリン点滴（成人ではレギュラーインスリン 0.5U/h、小児では 0.010U/kg/h）を行い、十分な経腸栄養と静脈栄養で血糖値を維持する。

- ・狂犬病の合併症は、異化の生化学的マーカー（脳脊髄液で測定される糖新生とケトン生成量）と関連している。同化作用の促進により 1 週間程度生存が改善する。
- ・インスリンは、ベンゾジアゼピン系鎮静薬のプロピレングリコールに関連する有害なアルコール代謝物や乳酸アシドーシスを最小限に抑えることができる。

15. DVT に対する予防が推奨される。

16. 褥瘡予防も推奨される。

17. 一般的な目標：

- ・ベッドの頭部を 30° 高く維持する
- ・平均動脈圧 > 80mmHg（成人）。一般に中心静脈圧 8~12mmHg。
- ・SpO₂ 94%以上
- ・PCO₂ は 35-40mmHg に維持し。低 PCO₂ を避ける
- ・ヘモグロビン > 10 g/dL。
- ・血清ナトリウム 145-155 mEq/L。Na < 140 mEq/L は避ける。
- ・低用量持続インスリン下で血清グルコース 70-110mg/dL
- ・5 日目に塩類喪失が急速に進行し、2 週間目に尿崩症を起こす可能性があるため、利尿薬の投与は避け、補液により利尿を 0.5ml/kg/h 以上を維持する。

18. 体温は 35～37℃を維持する。狂犬病患者は体温が変動する。
 - ・一般に解熱剤は狂犬病には効果がない
 - ・狂犬病の患者は周囲の温度が大きく体温に影響する。
 - ・体温が心拍数や血圧に影響する。
19. 低体温は免疫反応を鈍らせるため推奨されない。
 - ・ワクチン接種を受けた患者やコウモリによる狂犬病で、特に脳浮腫が顕著な場合、低体温療法が有効な場合がある。
20. アマンタジンを投与する。(MP 原法から用いられているため)
 - ・ヒトの狂犬病では、NMDA 型グルタミン酸受容体のアゴニストであるキノリン酸が髄液に多く含まれることが生化学的に証明されているため、神経保護作用のあるアマンタジンが有効である。
21. リバビリンは免疫抑制作用があるため推奨されない。
22. 血管攣縮と臨床的な増悪は、入院の 6-8 日目と 13-15 日目に起こる。
 - ・フルドロコルチゾンを早期に使用することで、血管攣縮を最小限に抑えることができる。血管攣縮と臨床的な増悪は経頭蓋超音波ドプラーでモニターし、EEG や BIS モニターで明らかにする。
 - ・ビタミン C (小児は 1 日 250mg、成人は 500mg、点滴または経腸投与) を投与する。
 - ・ニモジピン(Ca 拮抗薬)とサプロプテリン (テトラヒドロビオプテリン (BH4) 製剤) を併用しない。フルドロコルチゾンを使用しない場合は、サプロプテリン (5mg/kg/日、経腸)、ビタミン C (合計 250～500mg/日、静脈内または経口)、L-アルギニン (0.5g/kg/日、静脈または経腸) を使用する。狂犬病患者ではサプロプテリンの欠乏が証明されており、サプロプテリンを早期 (入院 6 日以前) に使用すると、低圧脳循環自動調整機能の改善の可能性があるため、使用可能な場合はニモジピンよりも優先される。またサプロプテリンは副腎髄質におけるアドレナリン合成を改善することにより、血圧を維持することができる。
 - ・ニモジピンとサプロプテリンの併用は禁忌
 - ・フルドロコルチゾンとサプロプテリンを使用しない場合、ニモジピンは血管攣縮の予防のために半量から全量投与を推奨する。BH4 と NO 欠乏により低圧脳循環自動調整機能が障害されるので、低血圧と systemic steal syndrome を避けるために必要に応じてニモジピンを減量する。

モニタリングのための検査

1. 1 日 2 回、血清ナトリウム値をチェックする。
 - ・血清 Na 値が異常値または補正が困難な場合には尿中 Na の評価で行う。
 - ・腎性の塩類喪失症の第二のマーカーとして、血清尿酸値/尿中尿酸値を考慮する。
2. 動脈血ガスを 1 日 2 回、必要があれば追加で測定する。
3. 血管攣縮のリスクが高い時期に低マグネシウム血症を避けるため、入院 5-8 日目と 12-15 日目は連日血清マグネシウムを測定する。
4. 血清亜鉛を週 1 回測定する (炎症の状態と体内貯蔵量を評価するためである)。

5. 第2週と第3週にMRIまたはCTを週2回行い、脳浮腫の有無を評価する。評価は脳脊髄液の信号が安定するまで行う

- ・狂犬病のMRIでは拡散制限や造影増強は認めない。これらが認められる場合は、重大な合併症（例：心停止）があるか、狂犬病ではないと診断されるかのいずれかである。
- ・MRIとCTは、血清学的な応答が出現する前に存在している頭蓋内圧の上昇に対して感度が低い。MRIでは、大脳基底核や視床の微細な浮腫によって免疫反応を検出する。
- ・コウモリ由来の狂犬病では、血清検査や視神経鞘径（ONSD）の利用ができない場合に、脳浮腫を検出するため第2週目の撮影が特に重要である。

6. 血管攣縮の程度を観察するため、初回入院後4-8日目と12-15日目に連日経頭蓋超音波ドプラ法（TCD）を実施する。中大脳動脈（MCA）のTAMvまたはTAMx、および抵抗指数（RI）として報告するのが最適である。MCAから得られる値のみが非常に信頼性が高いため、この動脈に限定して研究を行うことで、時間の節約ができ、放射線科医による観察期間を延ばすことができる。Lindegaard比（MCAと内頸動脈の比率）は、一般にヒトの狂犬病では有効ではない。

- ・9-11日目のTCDは、頭蓋内圧のモニタリングが行われていない場合に、高いRIによって進行性の脳浮腫を検出できる場合がある。
- ・臨床上脳死の患者でも、TCDは検査上、通常正常となることが多い。

7. MRIやCTが使えない場合、眼球の超音波検査で頭蓋内圧を推定する。これはベッドサイドで素早く行える検査であり、毎日実施することができる。視神経鞘径（ONSD）は迅速に変動する。比較のために早期に基準を確立するときに特に役立つかもしれない。

※文化的、宗教的規範によって一般的に剖検が禁止されている場合、脳の針生検は標準的な剖検の代替手段となる。剖検中に狂犬病が感染した事例は一度も報告されていない。

8. イヌ由来の狂犬病の場合、心電図を入院5~14日目まで毎日行い、PR間隔の測定と房室ブロックの評価を行う。

- ・ウイルス学的モニタリング（臨床検体）週2回リファレンスラボに輸送する。

9. 唾液（0.5-1.0ml、PCR用に凍結）：隔日（最低週2回）、連続3回の陰性結果が得られるまで採取。

- ・クロルヘキシジンでの口腔ケア後の唾液採取は避ける。
- ・検査の頻度を上げることで、患者をより早く隔離解除することができる

10. 血清（2ml、血清検査用に凍結）：最初の2週間は隔日（最低週2回）、その後は週1~2回採取

- ・検査頻度が高いほど、免疫反応に関連する合併症を予測しやすい。

11. 脳脊髄液（2ml、血清検査用に凍結）：週2回採取。脳室または腰椎ドレーンを考慮する。

12. 脳脊髄液は週2回、細胞数、乳酸値を含む生化学検査を行う。

13. これまで実際の症例を経験して、以下を強く推奨している。

- ・輸送中のサンプルの損失や解凍を避けるため、サンプルを分割して現地の予備サンプル（冷凍-20℃または-80℃で凍結）を保持する。
- ・よりタイムリーに結果報告と患者管理を行うために、Bio-Rad Platelia II または ADTEC ラ

テラルフローアッセイを現場で使用する。狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を知ることが狂犬病患者の管理に不可欠である。

14. ウイルス学レポートは、患者が死亡した場合でも必ず完成させる必要がある。これにより、行われた治療を遡及的に解釈することができ、新たな合併症の発見や将来の治療法の開発の機会を得ることができる。

15. 狂犬病の治療中に死に至る多くの合併症が ICU 入室中に見られる。剖検を行うと、患者の 25% に新たな合併症が確認される。剖検では、ウイルスの分離培養が成功しないこと、また脳内でびまん性ではなく spotty に組織内ウイルス抗原と RNA 検出が確認されることにより、ウイルスの排除が示唆される場合がある。ウイルス排除の所見は、家族や医療スタッフにとって慰めになることがしばしばある。

16. 文化的、宗教的規範によって一般的に剖検が禁止されている場合、脳の針生検は標準的な剖検の代替手段となる。剖検により狂犬病が感染した事例は一度も報告されていない。

合併症発生のタイムライン

入院後 3 日目まで (HD 0 から HD 3) に見られる合併症について： 自律神経機能障害

「脱水症状、電解質異常、ケトosis」

- ・等張液を用いた補液、低用量インスリン持続点滴

「頭蓋内圧の上昇 (20-35 cmH₂O)」

- ・放射線科学的には微小な変化だが、ヘルニアに陥る可能性がある。
- ・髄液中の N-アセチルアスパラギン酸の増加に関連している。
- ・頭蓋内圧モニターを考慮する。脳室または髄液ドレナージは、機械的なモニターよりも治療や診断に有利である。

「心停止や頻脈性不整脈による突然死」

- ・刺激や神経学的検査を最小限に抑える
- ・ペースメーカー装着を考慮する
- ・鎮静薬の増量に反応して心停止が起こることあり
- ・カテコラミンストームによる心筋梗塞
- ・ミルリノンと β ブロッカーを検討する

HD 5 の合併症：塩類喪失

- ・塩類喪失、低ナトリウム血症、脱水症
- ・フルドロコルチゾン投与による予防を行う。フルドロコルチゾンが使用できない場合はヒドロコルチゾンを使用する。
- ・CVP モニタリング
- ・血清ナトリウムを頻回に測定する。
- ・高張性生理食塩水を補充する
- ・腸溶性ナトリウム (23% ; 1g を 5ml の水に溶かしたもの) は、3% 高張生理食塩水よりも効果が高い
- ・運動量低下、体温変動、人工呼吸器管理などの状態を考慮すると、しばしば栄養過多、水分過多となり易い。

HD 6-8 の合併症 (低ナトリウム血症発症 1 日以内)：全脳にわたる血管痙攣の時期

- ・塩類喪失から 24 時間以内に全般性脳血管痙攣 (タイプ 1)、昏睡、脳波や BIS の低下が見ら

れるが、これは自然に回復する。

- ・フルドロコルチゾンの予防投与、血清 Na>145、CVP 正常を保つ。
- ・サプロプテリン (5mg/kg/日)、ビタミン C、アルギニン (0.5g/kg/day) があれば予防投与する。
- ・または、ニモジピンの予防投与 14 日間。低血圧を避けるためにニモジピンを減量する。しばしば標準用量の 1/2 または 1/3 が使用される。
- ・HD4-5 の測定値を経頭蓋超音波ドプラー法 (TCD) のベースラインとし、その後 HD6-8 の連日、HD13-15 の連日に TCD を実施する。

HD 5-14 の合併症：異化作用による神経代謝への影響、コウモリまたはイヌ由来の狂犬病に特異的な合併症

- ・CSF 中の乳酸アシドーシスの悪化に伴い生じる 2 週目の狂犬病の進行は、鎮静薬の添加剤の代謝、アストロサイトによる免疫反応、ニューロンによる乳酸消費量の減少に関連している。
 - ・特に脳波や BIS activity を維持するために、7 日以降に積極的に鎮静薬を漸減させ、入院 12 日目までにすべての鎮静薬を中止することを目標とする。
- ・分岐鎖アミノ酸およびグリシン増加に伴う狂犬病の合併症について
 - ・低用量インスリン (成人 0.5U/h、小児 0.010U/kg/h) と十分な栄養補給により血糖を維持する。
- ・コウモリ由来の狂犬病にみられる免疫増強型脳浮腫に対して
 - ・血清狂犬病ウイルス力価を週 2 回以上モニターする。
 - ・2 週目、3 週目に週 2 回、MRI または CT 評価を行う。ウイルス中和抗体価が >1.0 IU/mL になった時点で、成人ではデキサメタゾン 30-40mg/日、小児では 6mg/kg/日、5 日間のパルス療法を行う。(メチルプレドニゾン 30mg/kg/日のパルスでは良い効果は得られなかった)。
 - ・患者が狂犬病ワクチンを接種した場合は脳浮腫のリスクはより高くなるため、デキサメタゾン投与時に、12-24 時間かけて免疫グロブリン (IVIg) 1g/kg を投与する。
 - ・デキサメタゾンによるパルス療法後、プレドニゾンまたはプレドニゾロンを 4 週間内服させる (成人では 60mg/日、小児では 2mg/kg/日)
- ・イヌ由来の狂犬病にみられる 3 度伝導ブロックに対して
 - ・ペースメーカーが効果的である。
 - ・キサンチン (アデノシン阻害剤) を考慮する。カフェインベース 1 日 2.5mg/kg (エスプレッソコーヒー約 1~1.5cc/kg)。
 - ・迷走神経の脱神経から 7 日以降はアトロピンが効かない
 - ・注意：イソプロテレノールは頭蓋内動脈を拡張し、ICP を上昇させる (相対禁忌)。
- ・尿崩症について
 - ・発作性・周期的な傾向がある。真の尿崩症は二相性である。
 - ・バソプレシン点滴、生理的損失以上の補充；DDAVP は長時間作用しすぎる可能性があるが有効である。
- ・炎症マーカーの増加 (CRP、WBC の左方移動、血小板の高値) について
 - ・体温変動の影響を受ける
 - ・血清中の狂犬病抗体検出と関連する
 - ・皮膚生検における狂犬病直接蛍光観察 (DFA) による "ratty appearance" (clearance の徴候) と関連がある。
 - ・抗菌薬のエンピリック治療は培養陰性であれば 3 日間にすべきである。

HD 12-15 の合併症：脳動脈攣縮、全般性痙攣について

- 2 型血管攣縮（しばしば致命的）は、免疫反応が乏しい状況で見られる現象である。血管攣縮は、脳波の活動性低下、自律神経不安定性、尿崩症の出現、腎不全を伴うと予後不良である。血管攣縮は免疫反応の欠如と先行する 1 型血管攣縮の重症度に依存すると考えられている。
- 1. これは、免疫応答が早く（通常 10 日目以前）に見られた場合には避けられる。また、入院 6-8 日目頃の低ナトリウム血症や血管攣縮が予防された場合にも回避される。
- 2. これに対する治療法は確立されていない。誘発された高血圧や体液量過多に対応するよう考慮すべき。
- 3. 神経保護目的の低体温誘導（12~14 日目）の最適な時期に起こる可能性がある。何故なら免疫応答がすでに存在するためである。

HD 15 以上の合併症（臨床的に回復するか死に至るかに関連するもの）

- 狂犬病での死亡は、推定されるケトン生成（アセトン>髄液イソプロパノールの増加、アルコール脱水素酵素経路と推定される）に関連している。
- これに対しては低用量インスリン（成人では 0.5U/h、小児では 0.010U/kg/min）を十分な栄養補給とともに使用し、血糖を維持する。
- Type 2 の血管攣縮では経頭蓋超音波ドプラー(TCD)により無秩序な動脈速度を認めることあり、長期的には、MRI で層状壊死が見られる可能性がある。
 - キサンチン系薬剤の使用により無秩序な動脈速度が改善されたとの報告がある。
- 入院 10 日後の尿崩症、等電点脳波、髄液中乳酸値>4mM、髄液中蛋白>250mg/dl は治療無効である。
 - この基準が、生存期間の延長に関与するミネラルコルチコイドとインスリンを使用するプロトコール以降でも適用されるかどうかは明らかではない。

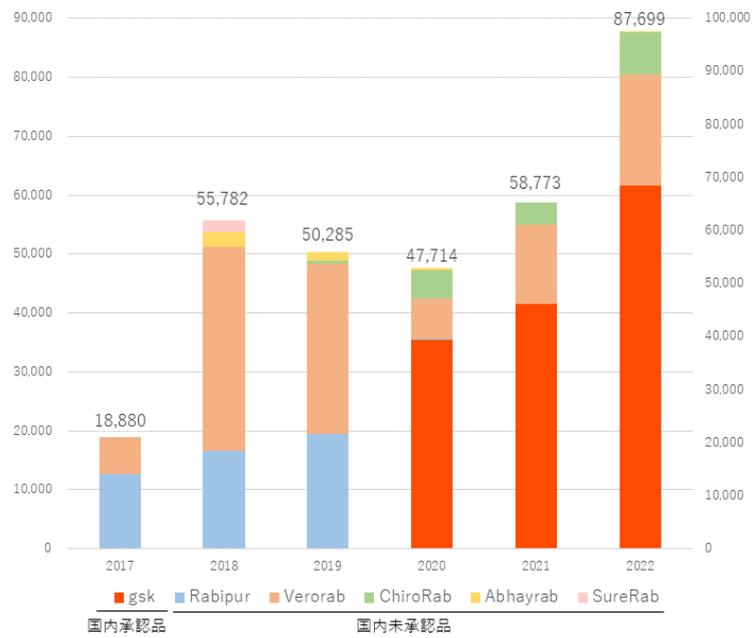
ワクチン接種者、入院 15 日後の合併症：進行性白質障害

Loss of interaction と重度の筋緊張亢進を伴う遅発性進行性の白質疾患が見られる症例がある。画像所見では古典的な Aicardi-Goutières 病に似たインターフェロパチーを想起させるが、これはサイトカインアッセイや組織学的変化でまだ確認されていない。

- ウイルス力価が >1.0 IU/mL になった時点で、デキサメタゾン（6mg/kg/日）5 日間のパルス療法を行う。（メチルプレドニゾン 30mg/kg/日では良い効果は得られなかった）。
- デキサメタゾン投与時に、12-24 時間かけて免疫グロブリン（IVIg）1g/kg を投与する。デキサメタゾンによるパルス療法後、プレドニゾンまたはプレドニゾロンを 2mg/kg/day で開始し、4 週間かけて漸減する。
- この場合、デキサメタゾンと IVIg の投与と同時に、シンバスタチンの使用が検討されている。シンバスタチンは、(a) 抗炎症作用 (b) テトラヒドロビオプテリン合成の増加 (c) 神経細胞減少や体内水分量喪失からの保護 (d) 他の疾患での髄鞘形成を促進する可能性がある。

図 2

国内における狂犬病ワクチンの供給量（承認・未承認品）
（2017～2022 調査分）



令和 5 年度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)
 「我が国の狂犬病清浄性の検証及び関係機関の連携強化のための研究」
 分担研究報告書

狂犬病に対する獣医師及び関係者の意識改革のための対応策の検討

分担研究者	井上 智	(国立感染症研究所・獣医科学部)
研究協力者	堀田明豊	(国立感染症研究所・安全実験管理部)
	伊藤睦代	(国立感染症研究所・ウイルス第一部)
	松鶴 彩	(国立感染症研究所・獣医科学部)
	日高正人	(北海道・道立衛生研究所医動物グループ)
	岡原恵美	(宮崎県・衛生管理課)
	山田健太郎	(宮崎大学・CADIC)
	鋤田龍星	(岡山理科大学・学獣医学部)
	佐伯 潤	(帝京科学大学・生命環境学部)
	佐藤 克	(狂犬病臨床研究会)
	費 昌勇	(台湾大学・獣医学部)

研究要旨：狂犬病に対する獣医師及び関係者の意識改革を行う対応策を検討するために、狂犬病の予防対策に関わる獣医師、自治体、関係大学機関等の関係者との意見交換を継続して、狂犬病の対策に係る多様なステークホルダー（公衆衛生獣医師、臨床獣医師、動物看護師等およびアカデミー等）の特性とその役割に応じた効果的な研修・実習・演習の方法とこれを助ける教材等の開発と試行を行った。また、清浄国に必要な狂犬病の対策を強化するために必要となる関係者の意識の改革を効果的に促進する教育、知識、技術、ワンヘルスアプローチ連携、リスクコミュニケーションのあり方についても検討を行った。教材の検討とこれを利用した研修等の試行では、国・自治体・獣医臨床・アカデミーのそれぞれが狂犬病の発生を想定した公衆衛生対応の整備を促進する効果的な取り組みのフレームを構築してこれを試みた。同フレーム構築では、狂犬病対応ガイドライン（2001・2013・2014）を踏まえて、関係者の意識改革をより効果的にナッジするための研修等方法とこれを助ける教材の開発を念頭にそれぞれのステークホルダーに求められる知識、技術、コミュニケーション等について検討を行い、狂犬病対策に係る国や自治体等で効果的な研修・実習・演習を行える教材等を関係者から収集してパッケージに取りまとめた。また、国や自治体の狂犬病体制整備の強化につながる獣医大学および動物看護大学における卒前・卒後の獣医公衆衛生学教育や市中の臨床獣医師および市民に対する効果的な意識の改革方法を検討することによって、狂犬病対策に必要な科学的根拠の普及、将来の公衆衛生獣医師の育成、狂犬病が疑われる事例の初動対応の要となる獣医臨床と自治体担当者との連携強化などの波及効果が期待された。

A. 研究目的

日本では、1950年に狂犬病予防法が施行されて、1957年の猫と1956年の患者を最後に国内で狂犬病に感染して死亡した人も動物も報

告はないが、東南アジアからの帰国者と来日外国人が狂犬病を発症して1970年に1名、2006年に2名、2020年に1名が死亡している。

海外では、現在も年間6万人もの人が狂犬病で命を落としており、隣国であるアジア諸

国ではいまだに犬の狂犬病を制圧できていない。また、欧米、南米、アフリカでは犬以外の野生動物（キツネ、アライグマ、スカンク、コヨーテ、コウモリ、マングース等）に狂犬病が拡大して公衆衛生上の大きな問題になっている。また、近年はアジア地域においても野生動物に新たな狂犬病の流行が中国、台湾、スリランカ、シベリア、中央アジアで報告されており、日本においてもグローバル化した経済・流通・観光などによる人や動物の移動の増加によって海外から国内に狂犬病が持ち込まれることが憂慮されている。

現在、国内における狂犬病の発生動向は患者を狂犬病と診断した医師による全数届出（感染症法）、狂犬病に罹患した若しくは疑いのあるイヌ等を診断ないし死体を検案した獣医師による保健所長への届出（狂犬病予防法）の義務付けによって把握されており、狂犬病が国内で発生した場合については、『狂犬病対応ガイドライン2001』と『狂犬病対応ガイドライン2013 ー日本国内において狂犬病を発症した犬が認められた場合の危機管理対応ー』に基づいた実際的な対応マニュアルの作成と発生時を想定した机上・実地訓練等による体制整備の強化が自治体で進んでいる。

また、日本では組織だった野生動物の狂犬病調査は実施されてきていなかったが、狂犬病清浄地域とされてきた台湾で野生動物（イタチアナグマ）に狂犬病が流行していたことを受けて2014年に「国内動物を対象とした狂犬病検査実施について（平成26年8月4日健感発0804第1号）」の通知とともに『動物の狂犬病調査ガイドライン』が都道府県・保健所設置市・特別区の衛生主管部（局）長宛に通知されて、これに狂犬病対応ガイドライン2001と2013を併用することによって、仮に野生動物で狂犬病が発見された場合でも同様の対応でヒトの健康危害防止と続発事例の摘発・防止・監視の体制が整備・強化されることが期待されている。

本研究の目的は、狂犬病に対する獣医師及び関係者の意識改革のための対応策について狂犬病予防に係る関係者（国や自治体の関係者、公衆衛生領域の公務員獣医師、市中の臨床獣医師、大学等教育機関の関係専門家等）

と効果的な啓発方法とこれに必要な教材等の検討と開発を行うことである。

B. 研究方法

狂犬病の予防対策に関わる獣医師、自治体、関係大学機関等の関係者との意見交換を継続して、狂犬病の対策に係る多様なステークホルダーの特性とその役割に応じた効果的な研修・実習・演習の方法とこれを助ける教材等の開発と試行をおこなった。関係者の意識改革をより効果的にナッジするための研修等方法とこれを助ける教材の開発を念頭にそれぞれのステークホルダーに求められる知識、技術、コミュニケーション等について検討を行い、狂犬病対策に係る国や自治体等で効果的な研修・実習・演習を行える教材等を関係者から収集してパッケージに取りまとめた。また、国や自治体の狂犬病体制整備の強化につながる獣医大学および動物看護大学における卒前・卒後の獣医公衆衛生学教育や市中の臨床獣医師および市民に対する効果的な意識の改革方法を検討した。

C. 研究結果

■ 狂犬病対策を効果的に促進するためのフレーム

日本は、1950年に狂犬病予防法施行後、1957年の猫と1956年の患者を最後に国内で狂犬病に感染して発症した報告はないが、清浄国を維持するためには、狂犬病対策に係る多様なステークホルダーが適切かつ効果的な危機意識を共有して持続的な予防体制をこれからも継続できるかが大切である。

狂犬病の対策では人対策と感染源動物対策を並行して行うことが重要であり、患者の感染源となりえる飼育動物（犬や猫等）の管理や野生動物に対する対策は国や自治体の担当者、公衆衛生の向上及び公共の福祉の増進に役割を持つ市中の臨床獣医師とともに、飼い主や販売業者等の関係者を含めた市民の参加によるワンヘルスに基づく取り組みが必要である。これに連携して健康危害を受けた患者への迅速かつ適切な医療対応の仕組みが十分

に整備されることで社会全体での安心と安全が担保される。

動物由来感染症である狂犬病に特異な感染源動物とその感染環およびこれを取り巻く環境要因を正しく理解して、同じ危機意識を多様な利害関係者間で共有することが狂犬病に対する効果的でバランスの取れた啓発と対策が可能になる（資料1と2）。

※参考資料

- ・ 福岡県：One Health
<https://www.pref.fukuoka.lg.jp/life/3/21/390/>
- ・ 福岡県ワンヘルス推進基本条例
<https://www.gikai.pref.fukuoka.lg.jp/uploaded/pdf/onehealth.pdf>
- ・ 徳島県からワンヘルス（One Health）
- ・ <https://www.pref.tokushima.lg.jp/ippannokata/kurashi/shokunoanzen/7219143/>
- ・ 徳島県ワンヘルス推進条例
<https://www.pref.tokushima.lg.jp/ippannokata/kurashi/shokunoanzen/7217031/>
- ・ WHO: Expert consultation on rabies, Third report. Tech Rep Ser 1012, 2018.
- ・ WHO: Expert Consultation on Rabies, Second report. Tech Rep Ser 982, 2013.
- ・ WHO: Expert Consultation on Rabies, First report. Tech Rep Ser 931, 2005.

■ 狂犬病の発生を想定した取り組みにおけるステークホルダーに期待される意識と準備

狂犬病対応ガイドライン2001では、国内で狂犬病が発生した又は発生した疑いのある際の最も望ましい「対応手順及び事項」が示されて、同時に、現時点ではその実施に困難もあると考えられる事項についても「課題とその解決のための検討事項」として記載されており、将来、よりの確な対策をとれるよ

うに議論を継続して関係機関等に幅広く周知していくことが記載されている。

また、狂犬病対応ガイドライン2013では、狂犬病に罹患した疑いのある犬が認められた際に、その診断ならびに行政上の対応等、狂犬病と確定診断がなされた犬の発生後にどのような対応を取るべきかを、『狂犬病対応ガイドライン2001』の補遺的な位置づけとして「日本国内において狂犬病を発症した犬が認められた場合の危機管理対応」として取りまとめられている。

さらに、狂犬病清浄地域とされてきた台湾で野生動物（イタチアナグマ）に狂犬病が流行していたことが明らかとなり、日本に生息している野生動物についても狂犬病の侵淫について調査ができるように、動物の調査ガイドライン（2014）によって狂犬病の発生がない状況下であっても狂犬病が疑われる動物を積極的に探知し、解剖と実験室内の検査によって狂犬病であるか否かを確認できる体制の構築を行えるように作成されている。

いずれのガイドラインも基本的な考え方を提示したものであり、自治体等の関係機関にあっては、これらガイドラインを利用してそれぞれの実情にあったより実践的なマニュアルの作成を行い、疑い事例を含めた発生を想定した研修・実習・演習・訓練等を定期的な繰り返すことによって適切な危機感を持続しながら狂犬病の事例を見過ごすことなく有事に対応できる体制整備の強化や準備を継続していくことが期待されている（資料3と4）。それぞれの自治体でガイドラインに準拠して作成された狂犬病対応マニュアルが機能するために必要となる準備と意識を改革するために効果的な演習についてその概要を資料5と6に整理した。また、清浄国である日本の多様なステークホルダーが共通の認識で狂犬病の対策を強化して維持していくために参考としたい考え方を示している書籍を資料7で紹介しておく。

※参考資料

- ・ 狂犬病対応ガイドライン2001
[<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou18/pdf/05-01.pdf>]
- ・ 狂犬病対応ガイドライン2013

[[https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-](https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou18/pdf/guideline2013.pdf)

[kansenshou18/pdf/guideline2013.pdf](https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou18/pdf/guideline2013.pdf)]

- 動物の狂犬病調査ガイドライン（2014）
[<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou10/dl/140826-01.pdf>]

■ 狂犬病の発生を想定した研修・実習・演習に求められる対応と課題

感染症の発生現場として実際的な対応が求められるそれぞれの自治体ではガイドラインを参考にして自治体の現状により即した狂犬病の対応マニュアルを作成して適時に更新を行う事が望ましく、清浄国に必要な狂犬病の対策強化を促進する教育、知識、技術、ワンヘルスアプローチ連携、リスクコミュニケーション等を意識しながら、狂犬病の予防対策に係る関係者を可視化して、多様なステークホルダーの特性と役割に応じた研修・実習・演習の計画を立てることが意識の改革に効果的である。狂犬病が発生した場合に想定される対応と課題等について資料8と9に示した。

■ 狂犬病の発生を想定した研修・実習・演習の骨格とプログラム

狂犬病対策に係る国や自治体等で行われている研修・実習・演習をまとめると下記になる。

自治体で行われている研修のスタイル

- I. 自治体ブロックでの研修
 - ・国の研修事業（厚労とNIID）
 - ・自治体と獣医大学の連携（宮崎県と宮崎大学）
- II. 自治体単独での研修

令和5年度は、厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課が主催して国立感染症研究所で開催された「狂犬病ブロック技術研修会（東北ブロック）」と宮崎大学産業動物防疫リサーチセンター、宮崎県福祉保健部衛生管理課、厚生労働省健康・生活衛生

局感染症対策部感染症対策課の3機関の共催で宮崎大学において開催された「第11回九州・沖縄地区狂犬病診断研修会」を利用して意識改革に効果的な研修・実習・演習プログラムと教材について検討を行った。両ブロック研修のプログラムの概要を資料10と11に、同研修会の実施状況を資料12-14に示した。

獣医大学等との連携が可能な自治体ブロックでは、宮崎県と宮崎大学の取り組みを参考にしてアカデミーとの連携による教育施設を活用した研修・実習・演習の強化と継続とともに、獣医大学および動物看護大学等での卒前・卒後の獣医公衆衛生学教育の促進、市中の臨床獣医師および市民に対する効果的な意識の改革についての検討と実現を期待したい。

それぞれの自治体が単独で狂犬病の疑われた犬等の脳検体を採材するための頭部の解剖実技実習を安全に行うための注意点等について定期的に解剖の実技研修を行っている北海道立衛生研究所で取りまとめた（資料15）。

■ 国や自治体等で効果的な研修・実習・演習を行うための教材等のパッケージ化

清浄国に必要な狂犬病の対策を強化するために関係者の意識の改革を効果的に促進する教育、知識、技術、ワンヘルスアプローチ連携、リスクコミュニケーション等について教材の開発を検討して、これを研修等で試行してきた（資料16と17）。

関係者の意識改革をより効果的にナッジすることができる研修の方法とこれを助ける教材等を収集および開発して教材をパッケージに取りまとめることを狂犬病の対策に係る多様なステークホルダー（公衆衛生獣医師、臨床獣医師、動物看護師等およびアカデミー等）の協力を得て行った（資料18）。教材のパッケージ化では国や自治体の狂犬病体制整備の強化につながる獣医大学および動物看護大学における卒前・卒後の獣医公衆衛生学教育や市中の臨床獣医師および市民に対する効果的な意識の改革方法について検討を継続している。

D. 考察

現在、日本は狂犬病清浄国であるが、近隣アジア諸国で報告の増えている野生動物の狂犬病や、経済・流通・観光などのグローバル化による人や動物の国境を越えた頻繁な移動等を考えると、海外から国内に狂犬病が侵入した場合の備えや国内の野生動物に狂犬病が侵淫していないことを示すためのモニタリングやサーベイランスなどの体制を維持しておくことの重要性が理解される。市中で狂犬病が発生した場合に迅速かつ冷静な初動対応を行うためには獣医師及び関係者における適切な危機意識の維持とともに平時における危機対応の訓練が必要であることから、狂犬病の予防対策に関わる獣医師、自治体、関係大学機関等の関係者とともに、危機意識の改革につながる狂犬病の発生等に備えた研修や実習を効果的に支援する啓発資料および教材等の収集および検討を行った。

狂犬病の対策に係る多様なステークホルダー（公衆衛生獣医師、臨床獣医師、動物看護師等およびアカデミー等）の特性とその役割に応じた研修・実習・演習を支援する資料や教材等を自治体の担当部局間で共有することによって、清浄国に必要な狂犬病の対策を強化するために必要となる教育、知識、技術、ワンヘルスアプローチ連携、リスクコミュニケーション等の普及が容易となり、また、獣医大学および動物看護大学における卒前・卒後の獣医公衆衛生学教育や市中の臨床獣医師および市民に対する効果的な意識の改革方法を検討することによって、狂犬病対策に必要な科学的根拠の普及、将来の公衆衛生獣医師の育成、狂犬病が疑われる事例の初動対応の要となる獣医臨床と自治体担当者との連携強化などへの波及効果が期待され、国や自治体の狂犬病体制整備の強化につながると考えられた。

E. 結論

狂犬病の対策に係る多様なステークホルダー（公衆衛生獣医師、臨床獣医師、動物看護師等およびアカデミー等）の特性とその役割に応じた研修・実習・演習を支援する資料や

教材等を自治体の担当部局間で共有することで、清浄国に必要な狂犬病の対策を強化するために必要となる教育、知識、技術、ワンヘルスアプローチ連携、リスクコミュニケーション等の普及とともに、獣医大学および動物看護大学における卒前・卒後の獣医公衆衛生学教育や市中の臨床獣医師および市民に対する効果的な意識の改革を促進して多様なステークホルダー間の連携強化などに波及効果が期待され、国や自治体の狂犬病体制整備の強化につながると考えられた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Chiho Kaneko, Kentaro Yoshii, Yumi Kirino, Shintaro Kobayashi, Genki Arikawa, Akitoyo Hotta, Naoaki Misawa, and Satoshi Inoue. (2023) 5 The ‘World Café’: Strengthening rabies prevention with the Government-Academia collaboration in Japan. In: Eds V. Slack et al. One Health for Dog-mediated Rabies Elimination in Asia. CAB International 2023. p47-59. DOI: 10.1079/9781800622975.0005
- Wilaiwan Petsophonsakul and Satoshi Inoue. (2023) 4 One Health Approach to control canine rabies in Thailand: The Chiang Mai Model. In: Eds V. Slack et al. One Health for Dog-mediated Rabies Elimination in Asia. CAB International 2023. P34-46. DOI: 10.1079/9781800622975.0004

2. 学会発表

- 井上 智. [講演抄録] 狂犬病のバイオセーフティとワクチン. JBSA Newsletter, 第13巻, 第3号, 28-30(11月1日発行), 2023
- 井上 智. [寄稿論文] 国や自治体で働く公衆衛生獣医師の魅力と特性を活用した学術強化のすすめ. 獣医公衆衛生学研究 (Journal of Japan Association of Public Health Veterinarians), 第26巻, 第2号, 20-28 (3月発行), 2024

- Wilaiwan Petsophonsakul, Satoshi Inoue, Masaru Sato. Epidemiological dynamics of reabies in Chiang Maio and strengthening control by introducing the One Health Approach. ニュースレター, 狂犬病臨床研究会 (The Japan Society of Clinical Study for Rabies), Vol.16, 15-38 (3月), 2024 (Petsophonsakul Wilaiwan, 井上 智, 佐藤 克. チェンマイにおける狂犬病の疫学動態とワンヘルスアプローチの導入による管理の強化)
- 井上 智, 堀田明豊, 伊藤睦代. 解説: 狂犬病におけるバイオセーフティ(ウイルスの取り扱いにおけるリスクとワクチンの役割). The Japanese Journal of Biosafety, Vol.1(1), 1-11, March 2024 (Satoshi Inoue, Akitoyo Hotta, Mutsuyo Takayama. Handling of viruses and the role of vaccinnes in rabies)

3. 講演会

- Park C-H., Grace B. A., Inoue S. Online training network system for histopathological diagnosis of rabies using digital pathology (High-resolution image). The project for the establishment of the One Health prevention and treatment network model for the elimination of rabies in the Philippines 3rd scientific meeting. JICA-AMED/Oita university/ JAPOHR/RITM/ DA-BAI. June 21st, 2023. The Bayleaf Hotel, Manila, Philippines.
- 井上 智. 狂犬病というズーノーシス: 病態とバイオセーフティ. 第22回さいたま市狂犬病予防協会定期総会・講演. 2023年7月5日. さいたま市狂犬病予防協会. 大宮ソニックシティ, さいたま市, 埼玉県
- 井上 智. 狂犬病のバイオセーフティとワクチン. 第11回バイオセーフティシンポジウム. 2023年9月7日. 日本バイオセーフティ学会. 予防衛生協会. つくば, 茨城県
- 井上 智. 清浄国における狂犬病の検査. 令和5年度狂犬病ブロック技術研修会 (東北ブロック). 2023年12月18日-20日. 主催: 厚生労働省健康局結核感染症課. 国立感染症研究所村山庁舎 (6号棟講義室・実験室, 2号棟動物舎解剖室),

武蔵村山市, 東京都.

- 井上 智. 狂犬病の発生を想定した現場対応を準備について (獣医師からのワンヘルスアプローチ). 令和5年度狂犬病予防注射指定獣医師事業推進会議. 2024年1月28日. 宮崎県獣医師会. TKP ガーデンシティ PREMIUM 仙台西口, 仙台市, 宮城県
- 井上 智. 狂犬病の体制整備に関する課題: 野生動物調査 (野生動物調査のための簡易な解剖と検査の方法). 第11回九州・沖縄地区狂犬病診断研修会. 2024年1月31日-2月2日. 主催: 宮崎大学産業動物防疫リサーチセンター・宮崎県福祉保健衛生管理課・厚生労働省健康局結核感染症課. 宮崎大学木花キャンパス (附属図書館3階)・同清武キャンパス (医学部第4実習室), 宮崎市, 宮崎県.
- 井上 智. 狂犬病とは: 疑い事例への対応. 第11回九州・沖縄地区狂犬病診断研修会. 2024年1月31日-2月2日. 主催: 宮崎大学産業動物防疫リサーチセンター・宮崎県福祉保健衛生管理課・厚生労働省健康局結核感染症課. 宮崎大学木花キャンパス (附属図書館3階)・同清武キャンパス (医学部第4実習室), 宮崎市, 宮崎県.
- 井上 智. [特別セミナー] 獣医公衆衛生の視点から見た小動物歯科の魅力: 医・歯・薬・看護とのワンヘルスアプローチ. 第32回日本小動物歯科研究会 (症例検討会・総会). 2024年3月24日. 日本小動物歯科研究会. 品川フロントビル, 港区, 東京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

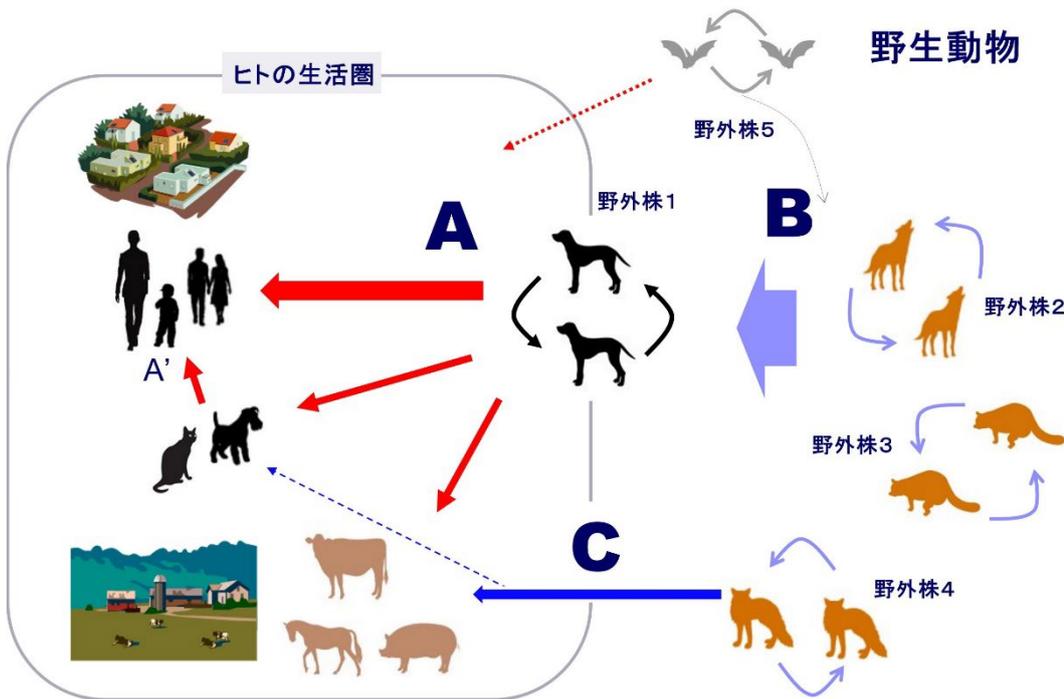
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

資料1. 狂犬病の感染環



資料2. 狂犬病の特徴と脅威

狂犬病の特徴	原因：	ウイルス感染症
	疫学：	世界中で流行
	宿主：	全ての哺乳類
	維持：	陸生食肉目と翼手目
	病態：	特徴的な病態と症状
	転機：	発症は死の宣告

狂犬病の脅威	長い潜伏期（無症状・検出不可）
	発症 = 死（100%）
	感染源 = 動物（咬傷）
	検査陽性 = 死の確定
	野生動物への侵淫（???)

資料3. 狂犬病対策でステークホルダーに期待される役割と準備

国（結核感染症課）	グローバルな関係構築 課題の共有	担当者会議のアクティブラーニング化
自治体	対応マニュアルに基づいた 演習と訓練	アクティブラーニングによるシミュレーションを取り入れた自治体間および自治体内担当 部局間の連携構築
<p>技術研修のポイント</p> <p>疑い検体の取り扱いと バイオセーフティ及び 検査に係る技術研修等</p> <p>解剖 ～ 検査 診断</p>		<p>キーワード</p> <ul style="list-style-type: none"> 公務員：公衆衛生における感染症対策の論拠 準備：予防策と発生時対応（初動・終息） 手段：疫学・サーベイランス（分析） 調査・検査（判断） 法律・ガイドライン（対応） 演習・訓練（実地）
獣医臨床	疑い動物の検診と報告義務 市民への公衆衛生視点での 啓発	狂犬病対策に必要な知識と理解自治体担当部 局とのコミュニケーション 獣医師と獣医看護師の連携
アカデミー	卒前の公衆衛生の実学教育 公衆衛生獣医職との連携	狂犬病対策に必要な知識と理解 自治体担当部局とのコミュニケーション 獣医師と獣医看護師のコミュニケーション

資料4. 狂犬病に対する獣医師及び関係者の意識改革のための対応策のカギ

目的：公共の健康を守る（ステークホルダー = 市民）

➤ 直近の大きな教訓と過去の振り返り 日本経済新聞（2024年3月10日）
科学の扉：Next View より

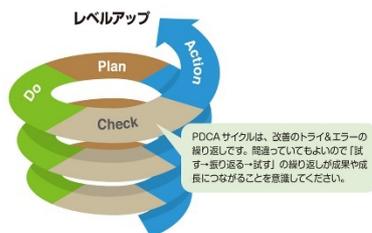
- 東日本大震災
- 能登半島地震

➡

想定外を極力なくす
初動を迅速に行なう
回復力の強い防災

縮災：社会・経済の機能停止を最小限に抑える！

狂犬病の研修の教材化



<https://www.mhlw.go.jp/content/000961268.pdf>

PDCAサイクルは、計画や、振り返りに力が置かれていますが、OODA ループはメンバーの個人がその場で観察、判断して実行に移すということに力が置かれています。PDCA や OODA ループは考え方のひとつです。どちらが先進的、どちらが働いているといった概念として捉えずに、ツールとして状況にあったものを活用しましょう。



<https://www.mhlw.go.jp/content/000961268.pdf>

資料5. 狂犬病対応ガイドラインが機能するために必要となる準備

- 疑い動物検体の入手／解剖／検査 & 対応マニュアル
- 接触者と接触動物の調査、死亡（発症）動物の検査
- 野生動物を視野にいれた対応準備（調査・検査）
- 暴露後ワクチン接種の確保
- 医療・獣医療において狂犬病を疑う！
- 犬（猫）の管理（登録と予防接種 ⇒ 感染拡大防止）

資料6. 狂犬病に対する獣医師及び関係者の意識を改革するために効果的な演習

参加型の演習（ワールドカフェ方式）	
第1ラウンド 25分	（自己紹介、ホスト決める） テーマについて探求し、アイデアを出し合う
第2ラウンド 25分	（ホスト以外は移動） アイデアを他家受粉する
第3ラウンド 30分	（元の場所に戻る） 気づきや発見を統合する
知見の共有	気づきを共有する（課題の認知／解決策の提案）

例：演習のテーマ（シナリオ）

A

対応のフローを考える

診断の結果、咬傷事故を起こした放逸犬と不審死のタヌキが狂犬病に感染していたことが判明

- このあとの対応フローを話し合い、大まかな模式図を作ってください
- 以上の対応を実施するためにあらかじめ共有しておくべき事項や、構築しておくべき連携体制を書き込んでください

B

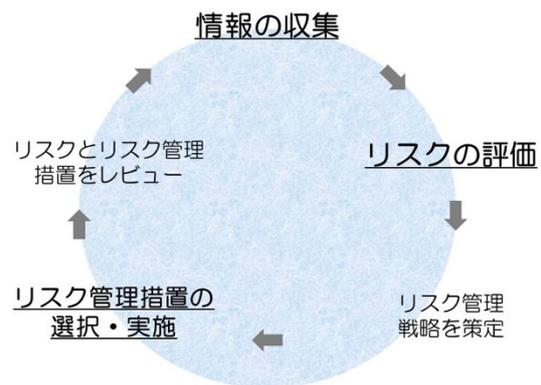
検体搬入時および解剖時のバイオセーフティを考える

- 解剖を行う施設の解剖室と、検査を行う施設の検査室の見取り図を描き、必要な設備・物品のほか、想定しうる導線を記入してください。
- 疑い動物の観察・解剖・検査をそれぞれ行う施設間で検体を移動させる際のバイオセーフティについて記入してください。
- 解剖・検査施設への検体の搬入から解剖および廃棄までの想定しうる導線を記入してください（その際、現時点では未整備の設備・物資でも、今後準備が必要なものがあれば別途追記してください）。

他～

演習	リスク評価（WHO LBM - 4th, 2020）
● 現状の把握	認知
● 現状の理解	評価
● 実装の検討	戦略の構築と選択
● 実装と検証	管理措置の実装と検証

WHO バイオセーフティマニュアル第4版 第1章 図1.1 リスク評価フレームワーク



資料7. 清浄国である日本で狂犬病対策を維持していくために参考としたい書籍

● 公共哲学入門
自由と複数性のある社会のために

齋藤純一・谷沢正嗣

NHK出版

NHK BOOKS 1278
2023年3月25日 第1刷発行



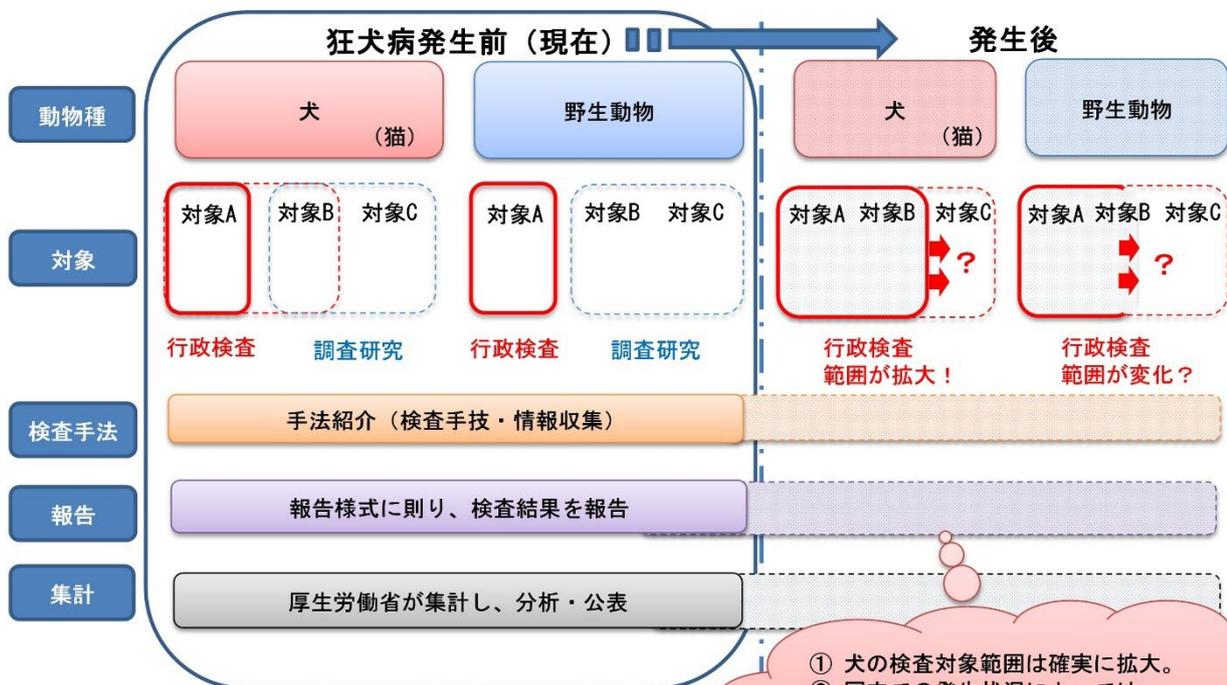
● ありえないことが現実になるとき
賢明な破局論にむけて

ジャン＝ピエール・デュピュイ
桑田光平・本田貴久 訳

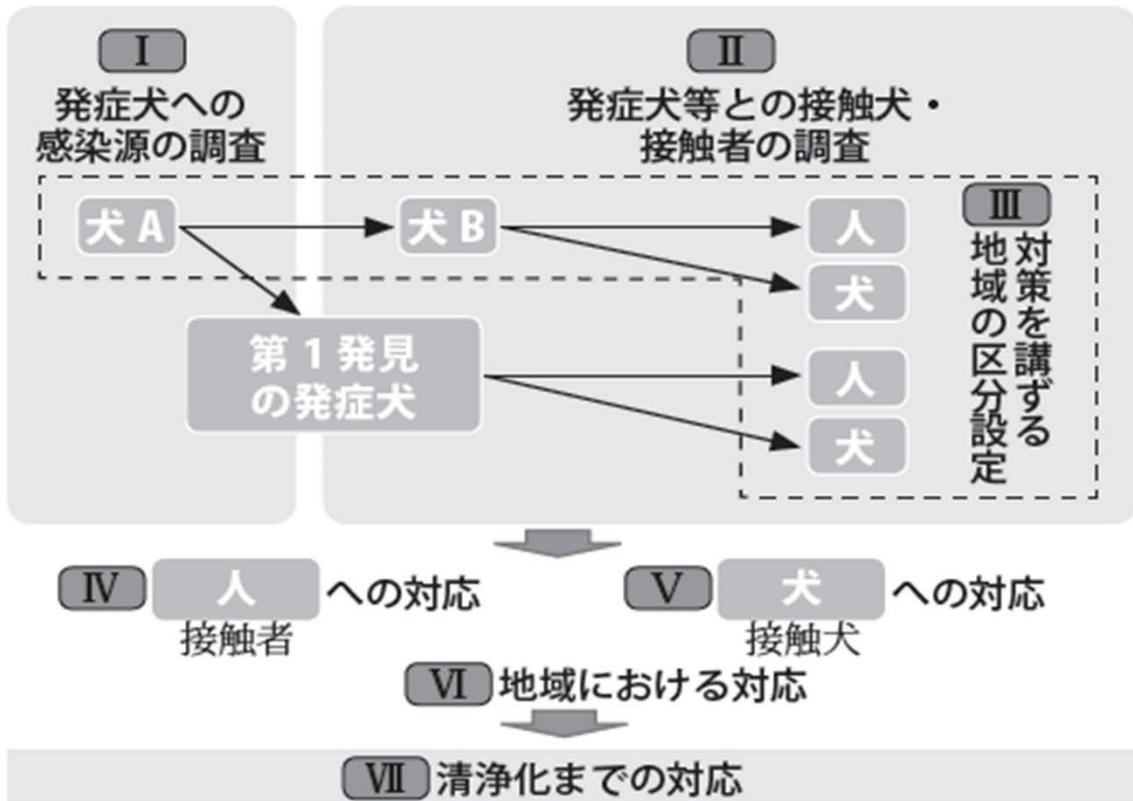
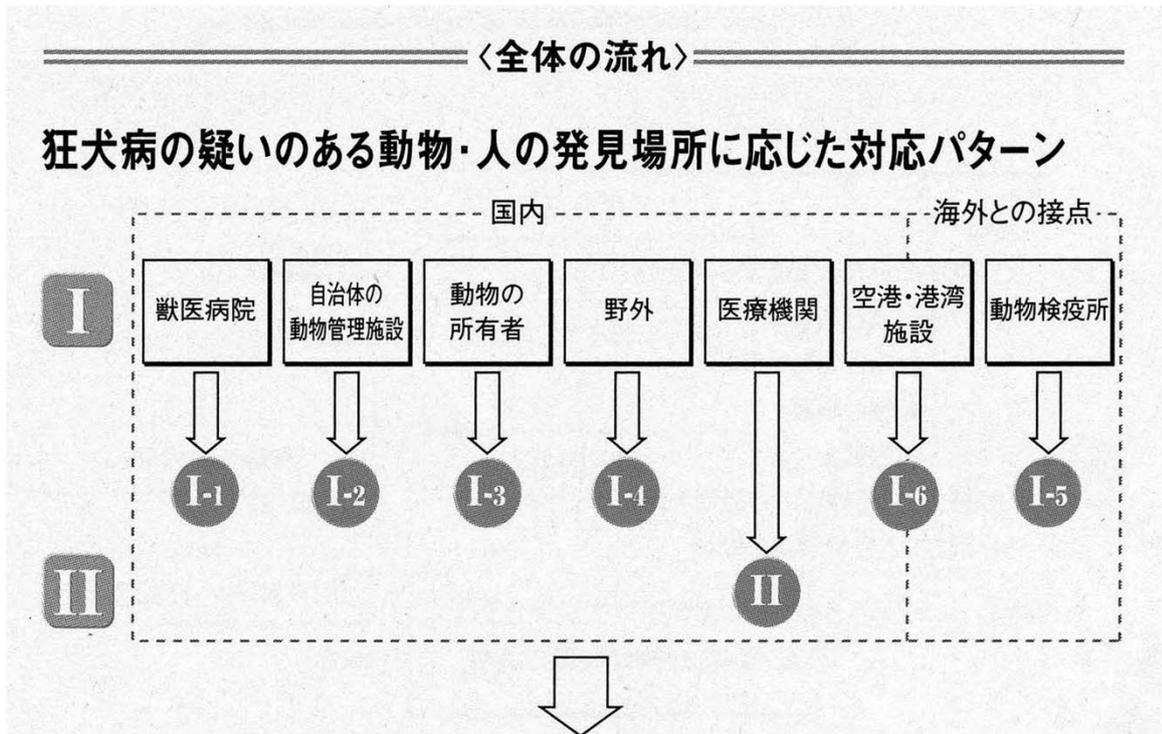
ちくま学芸文庫
2020年8月10日 第1刷発行



資料8. 狂犬病が発生した場合に想定される対応の変化



資料9. 狂犬病が発生した場合に想定される対応の概要



資料10. 令和5年度 狂犬病ブロック技術研修会のプログラム

日程 2023年12月18日～12月20日

場所 国立感染症研究所村山庁舎

1日目 (12月18日 月曜)	
13:00 ～	入庁手続き (IDカード受取)
13:15	集合 挨拶、施設説明、趣旨説明、参加者自己紹介、スタッフ紹介
13:30	バイオセーフティ講習
14:30	講義 清浄国における狂犬病の検査
15:20	休憩
15:30 ～17:00	講義 狂犬病疑い動物の移送、解剖、除染、廃棄におけるバイオセーフティ 実習 犬模型による解剖方法の手技確認
17:10	連絡事項 1日目終了

2日目 (12月19日 火曜)		
9:40	集合	
9:50～ 12:20	講義 狂犬病の検査方法 講義 人の狂犬病と疫学、ワクチン 蛍光顕微鏡検査 観察、模擬操作	PPE装着、犬の解剖、脳の採材、スタンプレ本作製
12:25	昼食	
13:20 ～ 15:50	PPE装着、犬の解剖、脳の採材、スタンプレ本作製	講義 狂犬病の検査方法 講義 人の狂犬病と疫学、ワクチン 蛍光顕微鏡検査 観察、模擬操作
16:00	解剖・検査に関する質問、各自治体の対策状況についての情報共有、アクティブラーニングの説明	
17:00	連絡事項 2日目終了	

3日目 (12月20日 水曜)	
9:40	集合
9:45	狂犬病発生時対応アクティブラーニング
11:55	アンケート記入 IDカード返却
12:00	終了

資料 1 1. 令和5 年度 第11 回 九州・沖縄地区 狂犬病診断研修会

主催： 宮崎大学産業動物防疫リサーチセンター、宮崎県福祉保健部衛生管理課、
厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課
日時： 2024 年1 月31 日（水）、2 月1 日（木）・2 日（金）
場所： 宮崎大学木花キャンパス（附属図書館）
同清武キャンパス（医学部第4 実習室）

1 月31 日（水）（附属図書館）

12：50 - 13：15 受付

13：15 - 13：45

【沿革と研修の概要】

- ・ 研修プログラムについて (宮崎大学 産業動物防疫リサーチセンター)
- ・ ブロック研修について (通知) (厚生労働省 健康・生活衛生局 感染症対策課)
- ・ 宮崎大学との連携締結について (宮崎県 福祉保健部 衛生管理課)

【狂犬病の体制整備に関する課題】

- ・ 野生動物調査／野生動物調査のための簡易な解剖と検査の方法

13：45 - 15：45

【講義 狂犬病とは】

- ・ ウイルス学 / 感染源宿主 / 感染環
- ・ 輸入感染症の疫学 / 臨床 / 予防法
- ・ 疑い事例への対応
- ・ 検体の移送・解剖・除染・廃棄におけるバイオセーフティについて

16：00 - 17：30

【事例紹介および動画視聴：狂犬病診断のための犬の開頭】

- ・ 検疫所における狂犬病検査事例の紹介
- ・ 動画の解説及び解剖機材等の説明 (保定台・器具・等)

2 月1 日（木）（医学部第4 実習室）

【模型による犬の開頭模擬体験、野生動物等の開頭、脳の採取・検査（直接蛍光抗体法）】

9：15 集合

9：30 - 10：00 PPE の着用

10：00 - 10：30 模型による犬の開頭の模擬体験

10：30 - 11：45 野生動物等の開頭と脳サンプルの採取 (iPad によるガイド動画あり)

11：45 - 12：00 片付け

12：00 - 13：30 昼食休憩

13：30 - 16：00 実験室診断実習 (スタンプ標本作製・直接蛍光抗体法)

16：00 - 16：30 後片付け、解散

2 月2 日（金）（附属図書館）

9：30 - 10：00 集合

10：00 - 11：30 課題に対するグループディスカッション (ワールドカフェ方式)

11：30 - 12：00 総合討議

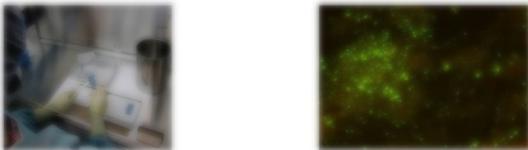
解散

資料 1 2. 研修会における解剖の実習と検査および演習風景

頭部解剖と脳の取り出し（バイオセーフティ）



脳の塗抹標本作成と抗原の検査（蛍光抗体法）



体制整備強化に係る近隣自治体との情報共有

※体制整備状況の把握と検討



- 現行の体制整備で想定した発生時対応
- 事案の終息に向けたロードマップ把握
- 発生を想定した自治体関係部署の役割
- 発生時の対応に必要な関係機関の連携
- 現行の体制整備について課題を明確化

◇ 2016年にワールドカフェ形式を導入（対話・気づき）

資料 1 3. 第 1 1 回九州・沖縄地区の狂犬病診断研修会実施風景



① PPEの装着



② 模擬の解剖



③ 個体の解剖



④ 演習



資料14. 狂犬病ブロック技術研修会（東北ブロック）実施風景

ICT 使用



模擬解剖



演習風景



資料15. 狂犬病の解剖実技実習における注意点（北海道立衛生研究所）

訓練演習を行うために
前日の準備

・検体の準備：氷漬け（疑い検体の場合：データシートをもらう）



エスクリニカパック等
漏れの無いように保管

安楽殺後24時間以内に使用

クーラボックスに
クラッシュアイス



具の滅菌、解剖台のセッティング

水20LにビルコンS 100g（200倍希釈）



タオル（検体消毒用）
ビニールひも
耐切創手袋

使用後の器具消毒用容器（当日ビルコンSを入れておく）

刃物専用消毒液容器

頭部保定器

ビルコンS
消毒用エタノール

ラボシートやペットシートで
汚染防止

（チェックリストを見ながら、すべての器具を用意し、前日まで滅菌を済ませておく）

	名称	備考
服装	白衣（上下）	剖検担当者&見学者分
	軍足（二重）	
	長靴	人数分サイズそろえる
	ディスポつなぎ	
	ディスポ帽子	
	マスク（二重）	
	ディスポ手袋（二重）	各サイズそろえる
	厚手ゴム手袋	
	軍手（防刃手袋）	L & LL サイズ
	剖検用ガウン	
	ビニール腕抜き	
	フェイスシールド	

器 具	作業面板	解剖台に載せる
	頭部保定器	蝶ナットおよび顎固定板を確認
	上顎固定用ナイロン紐（頭数分）	または結束バンド
	ベンチコート	
	ペットシートまたは新聞紙	
	ドライバー（頭数分×2）	
	解剖刀（頭数分）	
	中・小メス（柄と替刃）	頭皮剥皮用
	ノコギリ（替刃は頭数分）	（注1）
	骨ノミ（大・小）（頭数分）	→滅菌
	解剖ハサミ（頭数分×3）	→滅菌
	小型ハサミ（頭数分×6）	検査部位切り出し用→滅菌
	有鉤ピンセット（頭数分×3）	検査部位切り出し用+頭皮剥皮用→滅菌
	リングピンセット（頭数分×6）	検査部位切り出し用→滅菌
	舌圧子（複数）	脳出し用
	スパーテル（大・小）（頭数分×2）	脳出し用→滅菌
	消毒薬等	消毒液 10～20L
消毒液噴霧容器		80%エタノールとビルコン S
消毒液入りバットと金属缶		
生理食塩水入り洗浄瓶		脳洗浄用→滅菌
ママレモン		器具、床、壁、作業面板等洗浄用
その他	自立式遠沈管（25ml）	1 頭につき 5 本×2 セット（注3）
	ディスプレイシャーレ	脳を置く
	ステンレスバット	
	クラッシュアイス入り保冷箱	1 頭につき遠沈管 10 本入れられるサイズ
	タオル（多数）	
	オートクレーブバッグ	動物残骸、汚染タオル類用（注4）
	ペーパータオル	
	マジックインキ・ガラスペン	
	記録用紙&筆記用具&カメラ	
解剖室用マニュアル&テープ	剖検室の壁に貼る	

検査当日

- ・PPE の装着（耐切創手袋は、ノコギリで開頭する際に使用）



耐切創手袋

フェイスガード
マスク (2重)
デスポキャップ

デスポつなぎ
前掛け
腕抜き
手袋 (2重)

・頭部の
固定(ビル
コン S を
浸したタ
オルで検
体頭部(特
に唾液)を
よく拭う)
と開頭



③眼球のすぐ上に鋸

①頸椎の露出

②と③を連絡
させるように
切断

②鋸は後頭骨
の低い位置

・脳幹部 5 か所の摘出



脳幹部摘出セット (滅菌済み)
小型ハサミ (頭数分×6)
有鉤ピンセット (頭数分×3)
リングピンセット (頭数分×6)



シャーレに移した
摘出後の脳

摘出脳幹部5カ所を
デスポ50ml容コニカルチューブ5本×2セット
(所内+感染研送付用)に移す

✓ 国内で開発された安全で簡易な方法の検証と共有化

- 宮崎大学 (CADIC)
- 狂犬病ブロック技術研修会 (厚労・NIID)
- 岡山理科大 (獣医学部の公衆衛生学実習)
- 北海道立衛生研究所
- 東京都動物愛護相談センター
- 狂犬病臨床研究会

✓ 狂犬病流行地で行われている方法の共有

- 台湾

3Dモデル：図は犬の頭部の3D解剖画像である。解剖を行った頭部を中心に、360°の方向に回転をさせて、その方向からのリアルな画像を簡単に見ることができる。また、iPadやiPhoneを利用した場合には指先で画面に触れて角度を自由に変えながら自分の好きな方向から画像を眺めることができる



宮崎大学 CADIC



資料18. 狂犬病の研修・実習・演習等を効果的に実施するための教材と関係資料等のパッケージ化（01～05：症例映像と作業動画を取りまとめている）

- 01 男児症例
- 02 犬発症例
- 03 解剖A
- 04 解剖B
- 05 採材

- 狂犬病調査の対象となる動物の選定基準
- 行政的な対応
- 検査に必要な解剖と検査の手法
- 安全な検査を行うための方法
- 調査結果の記録と報告
- 国で集計・分析された調査結果提供方法

- 06 ガイドライン2001
- 07 ガイドライン2013
- 08 ガイドライン2014 協力依頼（健感発0804第1号）
- 09 ガイドライン2014 動物の狂犬病調査ガイドライン
- 10 報告書（有効性評価）
- 11 報告書（動物の調査）

別添5

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
Chiho Kaneko, Kentaro Yoshii, Yumi Kirino, Shintaro Kobayashi, Genki Arikawa, Akitoyo Hotta, Naoaki Misawa, and <u>Satoshi Inoue.</u>	The ‘World Café’ : Strengthening rabies prevention with the Government-Academia collaboration in Japan.	Vanessa Slack, Deborah Nadal, Sandul Yasobant, Florence Cliquet, Waqas Ahmad, Nihal Pushpakumara, Sumon Ghosh	One Health for Dog-mediated Rabies Elimination in Asia	CABI	Frankfurt	2003	47-59
Wilaiwan Petsophonkul and <u>Satoshi Inoue</u>	One Health Approach to control canine rabies in Thailand: The Chiang Mai Model.	Vanessa Slack, Deborah Nadal, Sandul Yasobant, Florence Cliquet, Waqas Ahmad, Nihal Pushpakumara, Sumon Ghosh	One Health for Dog-mediated Rabies Elimination in Asia	CABI	Frankfurt	2003	34-46

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
Inoue Y, Kaku Y, Harada M, Ishijima K, Kuroda Y, Tatemoto K, Virhuez-Mendoza M, Nishino A, Yamamoto T, Inoue S, Matsuu A, <u>Maeda K.</u>	Cross-neutralization activities of antibodies against 18 lyssavirus glycoproteins.	Jpn J Infect Dis.		doi: 10.7883/yoken.JJID.2023.400	2023
Harada M, Matsuu A, Kaku Y, Okutani A, Inoue Y, Posadas-Herrera G, Inoue S, <u>Maeda K</u>	Single Amino Acid Substitution in the Matrix Protein of Rabies Virus Is Associated with Neurovirulence in Mice.	Viruses.	16(5)	699	2024

Inoue Y, Kaku Y, Harada M, Ishijima K, Kuroda Y, Tatemoto K, Virhuez-Mendoza M, Nishino A, Yamamoto T, Park ES, Inoue S, Matsuu A, <u>Maeda K.</u>	Establishment of serological neutralizing tests using pseudotyped viruses for comprehensive detection of antibodies against all 18 lyssaviruses.	J Vet Med Sci.	86(1)	128-134	2024
Itakura Y, Tabata K, Saito T, Intaruck K, Kawaguchi N, Kishimoto M, Torii S, Kobayashi S, Ito N, Harada M, Inoue S, <u>Maeda K</u> , Takada A, Hall WW, Orba Y, Sawa H, Sasaki M	Morphogenesis of Bullet-Shaped Rabies Virus Particles Regulated by TSG101.	J Virol.	97(5)	e0043823	2023
Kimitsuki K, Khan S, Kaimori R, Yahiro T, Saito N, Yamada K, Nakajima N, Komeno T, Furuta Y, Quiambao BP, Virojanapirom P, Hemachudha T, <u>Nishizono A.</u>	Implications of the antiviral drug favipiravir on rabies immunoglobulin for post-exposure prophylaxis of rabies in mice model with category III-like exposures.	Antiviral Res.	209	105489	2023, Jan
<u>西園晃</u>	帰国者における狂犬病ワクチン接種の状況.	病原微生物検出状況IASR	44(2)	14-15	2023
Mauhay JD, Saito N, Kimitsuki K, Mananggit MR, Cruz JL, Lagayan MGO, Garcia AM, Lacanilao PM, Yamada K, Saito-Obata M, Manalo DL, Demetria CS, Quiambao BP, <u>Nishizono A.</u>	Molecular Analysis of Rabies Virus Using RNA Extracted from Used Lateral Flow Devices.	J Clin Microbiol.	61(3)	:e0154322	2023 Mar 23
Demetria C, Kimitsuki K, Yahiro T, Saito N, Hashimoto T, Khan S, Chu MYJ, Manalo D, Mananggit M, Quiambao B, <u>Nishizono A.</u>	Evaluation of a real-time mobile PCR device (PCR 1100) for the detection of the rabies gene in field samples.	Trop Med Health.	51(1)	17.	2023 Mar 17
Cruz JL, Garcia AM, Saito N, Lagayan MGO, Dela Peña RC, Usana MS, Agustin SP, Tattaog JZ, Mamauag CV, Ducayag OP, Nabus HLF, Flores PDDL, Fabon RJA, Peñafior RP, Viñas DCG, Limsan CA, Bernales RP, Llames MET, Balopeños LE, Morales RG, Migriño AMCV, Calunsag OJS, Datoy JJ, Palma KY, Sepulveda MCB, Eng MNJ, Moscoso JS, Julabar SMF, Mauhay JD, Espino MJM, Javier CJM, Kimitsuki K, <u>Nishizono A.</u>	Evaluation of lateral flow devices for postmortem rabies diagnosis in animals in the Philippines: a multicenter study.	J Clin Microbiol.	22	e0084223.	2023 Nov

西園晃	「ボルナウイルス科/フィロウイルス科/パラミクソウイルス科/ニューモウイルス科/ラブドウイルス科」、新型コロナウイルス感染症時代に忘れてはならないウイルス感染症	臨床と微生物	335	47-52	2023
井上 智	国や自治体で働く公衆衛生獣医師の魅力と特性を活用した学術強化のすすめ.	獣医公衆衛生学研究	第26巻, 第2号	20-28	2024
Wilaiwan Petsophonsakul, Satoshi Inoue, Masaru Sato	Epidemiological dynamics of rabies in Chiang Mai and strengthening control by introducing the One Health Approach.	狂犬病臨床研究会ニュースレター	Vol. 16	15-38	2024
井上 智, 堀田明豊, 伊藤睦代	狂犬病におけるバイオセーフティ (ウイルスの取り扱いにおけるリスクとワクチンの役割) .	The Japanese Journal of Biosafety	Vol. 1 (1)	1-11	2024
Nanase Kubo, Chun-Ho Park, Satoshi Inoue, Hajime Hattar	Comparison of anti-rabies virus nucleoprotein IgY by DNA immunization and protein immunization.	J. Poult. Sci.	60 (2)	jpsa.2023014.	2023

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業2. 研究課題名 我が国の狂犬病清浄性の検証及び関係機関の連携強化のための研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 獣医科学部・部長(氏名・フリガナ) 前田 健・マエダ ケン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年4月3日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
—(国立保健医療科学院長) —

機関名 国立大学法人東海国立大学機構
岐阜大学

所属研究機関長 職名 機構長

氏名 松尾 清一

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 我が国の狂犬病清浄性の検証及び関係機関の連携強化のための研究 (22HA1005)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 応用生物科学部・教授

(氏名・フリガナ) 伊藤 直人・イトウ ナオト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職 名 医学研究科長

氏 名 伊佐 正

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 我が国の狂犬病清浄性の検証及び関係機関の連携強化のための研究 (22HA1005)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院・医学研究科・教授

(氏名・フリガナ) 西浦 博・ニシウラ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年4月15日

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿~~
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 国立大学法人大分大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 北野 正剛

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 我が国の狂犬病清浄性の検証及び関係機関の連携強化のための研究 (22HA1005)
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 西園 晃 ・ ニシゾノ アキラ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人大分大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆宇

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 我が国の狂犬病清浄性の検証及び関係機関の連携強化のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 獣医科学部・主任研究官
(氏名・フリガナ) 井上 智 (イノウエ サトシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。