

分担研究報告書

ヒトにおける狂犬病対策の現状と問題点の抽出

分担研究者:西園 晃 大分大学 医学部・教授

研究要旨:

1. 現在、本邦のヒト用狂犬病ワクチンは、海外渡航前曝露前接種と海外での動物咬傷曝露後接種に対応するものがその主な対象である。国産ワクチン(KM バイオロジクス 旧化血研)の生産は 2019 年で休止したが、2019 年に新たに国内承認された海外製ワクチン(GSK ラビピュール筋注用)と未承認ワクチン(輸入代行業者輸入)の流通により、ヒト用狂犬病ワクチンが国内では、現在約 30 万ドーズが流通していることが明らかになった。
2. 海外渡航外来を有する代表的国内 3 医療機関への調査では、海外での動物咬傷曝露患者数は年間百数十例程度、曝露後ワクチン接種者数は年間 200 例程度であった。ポストコロナで今後国際間での交流・渡航が再開されれば、動物曝露を受けた入国者の再度増加と狂犬病患者の流入の懸念もあることが予想される。
3. 国内医療機関で帰国後発症狂犬病患者に対して、医療従事者やその家族が患者本人からウイルスの曝露を受けるリスクはゼロとはいえず、狂犬病の確定診断前に医療従事者が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ある。また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。

A. 研究目的

わが国は過去 60 年間、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である。令和元(2019)年末で国産ヒト用狂犬病ワクチンの生産は終了し、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 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免疫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。

そこで本年度の研究では、昨年度に引き続き、①海外で狂犬病疑い動物から咬傷曝露を受け、帰国後に曝露後接種を受ける患者の臨床的背景(曝露からの時間や傷の程度や国などの基本情報、接種スケジュール、接種ワクチンの種類、抗狂犬病免疫グロブリン製剤の必要性など)について国内渡航外来医療機関を対象として調査を行う。さらにワクチンメーカー、医薬品輸入業者の協力の下に、現在の国内におけるワクチンの需給状況、海外製ワクチンの輸入実数などを調査する。さらに②国内発生があった場合わが国で必要とされるワクチンの需給の予想や抗狂犬病免疫グロブリン製剤の必要性、さらに③国内での犬を中心とした動物からの咬傷曝露事故の全数調査も計画する。

一方、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して医療従事者や家族がウイルスの曝露を受けるリスクはゼロとはいえず、特に診断確定前に医療従事者が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が重要と考えられる。

今後、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が沈静化・収束しウイズコロナ、ポストコロナにおける海外渡航・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)に必要なワクチン総数を改めて推計し、必要なワクチンやグロブリン製剤の確保のためのエビデンスを作成する。

B. 研究方法

分担研究者(西園)は研究協力者の日本渡航医学会所属の福島慎二博士(東京医大)とともに、(1)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たっている国内医療機関、なかでも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を調査する。

(2)さらに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(KM バイオロジクス社、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(インターナショナルメディカルマネージメント社、MONZEN、TSUBAME LABO 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。また重度(WHOの定めるカテゴリーIII)の咬傷曝露の際に必要な、抗狂犬病免疫グロブリン製剤の国内輸入の可能性についても上記輸入業者へ

の聴取を行う。

(3)国内外の海外文献や「狂犬病ガイドライン 2013」などから、狂犬病患者の医療に携わった医療従事者(HCWs)のうち、患者からのウイルス曝露の可能性があった場合の PEP 対応の現状を調査し、狂犬病の曝露リスク評価(案)の作成を計画する。

(倫理面からの配慮について)

倫理委員会(大分大学 承認番号 1923)の承認を得ている。

C. 研究結果

(1) 日本渡航医学会トラベルワクチン部会の協力の元に、国内主要トラベルクリニックを対象にした前向き調査を計画した。調査内容は、昨年度に引き続き国内主要トラベルクリニックでの帰国後医療機関で、狂犬病曝露後発症予防治療を受けた患者実数である。倫理委員会(大分大学 承認番号 1923)の承認を受け開始の予定であったが、COVID-19 感染拡大のため国際間での渡航制限が発出され、十分な症例数を集めることが困難となった。そのため、2019 年(一部は 2020 年)までの国内主要トラベルクリニックでのデータを収集した(表 1)。調査が行われたのは、帰国患者を多く扱う東京都内(国立国際医療センター病院、東京医大病院、)、名古屋市内(名鉄病院)渡航外来で、国内主要トラベルクリニックのうち一部のデータにとどまるが、海外で動物からの曝露を受けた患者のほとんどは曝露後発症予防策(ワクチン接種)を受けていた。COVID-19 の拡大以前で渡航制限が無かった時期では、年間 200 名弱の海

外での動物咬傷曝露患者が受診しており、そのほとんどは PEP(ワクチン接種)を受けていた。

(2)狂犬病が国内に常在しない日本国内でどの程度ヒト用狂犬病ワクチンが供給され、使用されているのかを把握するために、国内供給メーカー(GSK, KM バイオロジクス)、海外製ワクチン輸入業者大手 3 社(IMMC, MONZEN, TSUBAME LABO)に書面インタビューを行い、国内で流通しているヒト用狂犬病ワクチン総数の調査を行った(表 2)。2019 年 7 月にラビピュール筋注用(GSK)が承認・国内流通が始まったことにより、2019 年には 80,000 ドーズ、2020 年は年間 200,000 ドーズ、2021 年は 300,000 ドーズの輸入が確保されていた。すでに最終製造ロット(RB32)の有効期限が 2021 年 12 月 26 日で終了していることにより、KM バイオロジクス社(旧化血研)製のワクチンの国内在庫は存在しないことも明らかになった。しかし、上記のような状況が明らかになったことで、ラビピュール筋注用(GSK)と国内トラベルクリニックで医師による個人輸入で賄われていた国内未承認ワクチンを併せると、国内には年間 300,000 ドーズが流通・確保されていることが明らかになった。

一方、国内に全く備蓄の無い抗狂犬病免疫グロブリンに関しては、輸入代行している IMMC への調査で、これまでの国内への輸入実績はないが、ドイツの CSL Behring 社製の Berirab P 300IU/2mL は薬機法のみ regulation で医師からの薬監申請にて輸入が可能であることが判明した。

(3) 狂犬病ウイルスは狂犬病患者の涙、唾液、神経組織から分離されるため、医療にあたる関係者や家族が曝露を受けるリスクはゼロではない。狂犬病は稀少であるため医療従事者の認識が低く、初期には症状が非特異的であるため、診断前に医療従事者が曝露のリスクにさらされる可能性がある。表 3 は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 HCWs に対する PEP の報告数である。これによれば、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 22-42% で行われていた(参考文献 1-4)。必要に見合ったワクチン量を供給できるかどうかの懸念が残っていたわが国の現状においても、曝露の可能性のある医療従事者に対する適切な PEP に対応できるには十分なワクチンは供給され则认为られた。

D. 考察

狂犬病については、我が国では 60 年以上国内での感染事例がないが、これは昭和 25 年に施行された狂犬病予防法によるところが大きい。狂犬病予防法では、狂犬病犬(疑いも含む)からの咬傷を受けたものは速やかに曝露後発症予防策をとることが定められている。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)と海外渡航前的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。

一方、グローバル化による国際間での人流が、狂犬病予防法施行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考えていく上で、海外狂犬病侵淫地での動物(特にイヌ)に対する対策と共に、輸入(帰国後)狂犬病患者からの感染リスクも想定して、それを取り巻く家族や医療従事者に対する狂犬病対策を提言することも極めて重要である。

本年度は以上の前提を踏まえて、以下の 2 つの条件下での人への狂犬病対策の問題点を考察することとした。①日本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国際機関から判定された場合。この場合には、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)を進めるべきである。この場合はワクチンの安定供給と共に、抗狂犬病免疫グロブリン製剤の国内(緊急)輸入と薬事承認を得る手続きも必要となるため、今回はこの前提での議論は行わない。

一方で、②日本が現在と同じく狂犬病清浄国であり続け、これまで通りの海外渡航に関連した帰国者への狂犬病対策とともに、国外から狂犬病曝露患者が入国(帰国)し国内で発症する場合に家族や医療従事者に対する狂犬病対策を提言することが新たな課題として極めて重要であることが浮き彫りとなった。

そこで本年度の研究では昨年度に引き続き、曝露後発症予防治療を行っている国内主要海外渡航外来を持つ 3 施設(国立国際医療研究センター、東京医大渡航者医療センター、名鉄病院)を対象に調査を行い、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックにより、国境を越えた世界的ヒトの動きが制限される以前の 2019 年では、3 医療機関で 200 例近くの海外で

の動物からの咬傷曝露患者数があることが明らかになった(表1)。しかし COVID-19 の終息後、国際間での交流・渡航が再開されれば、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量を供給できるかどうかの懸念がある。

さらに本年度は、主に上記②を想定した場合に焦点を当て、国内での狂犬病発生(ヒトの輸入感染症例)を想定して、咬傷曝露を受けた者、高リスクの者に曝露後または曝露前ワクチンを接種する事態が予想された場合、十分な量のワクチンが国内で確保できるかを、国内での流通ワクチンメーカーと未承認ワクチンとして国内トラベルクリニックで輸入されているワクチンの総数(概数)の調査を行い、国内には少なくとも年間約300,000ドーズは流通していると推察され、現在の海外で咬傷曝露を受けた後に帰国して、国内医療機関でワクチンを接種するための量は十分に賄うことが可能と考えられた。

狂犬病ガイドライン 2013 ―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(狂犬病ガイドライン 2001 追補版)―では、前述の①を念頭に置いた措置(主に PEP の適用の判断)に主眼が置かれていたが(参考文献 4)、一方で、②の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は、詳細な記載はされておらず、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 HCWs に対する PEP に関する文献調査では、(表 3)、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. 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.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). U.S-acquired human rabies with symptom onset and diagnosis abroad, 2012. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** 2012 Oct 5;61(39):777-81.
3. Whitehouse ER, Peterson D, McCaffrey K, Eichenbaum A, Gruninger R, Dascomb KK, Frame C, Wallace R, Bonwitt J. Evaluation of Online Risk Assessment To Identify Rabies Exposures Among Health Care Workers - Utah, 2019. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** 2020 Jul 24;69(29):956-959.
4. 狂犬病対応ガイドライン 2013. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou18/pdf/guideline2013.pdf>

E. 結論

現在国内に流通しているヒト用狂犬病ワクチンは、年間 300,000 ドーズ前後で、海外渡航外来用ワクチンとしてだけでなく、海外からの輸入狂犬病患者に対応する医療従事者向けの曝露後発症対策への需要に対しても対応は可能である。また国内での輸入狂犬病患者発生時、医療現場における医療従事者などに対す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。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1.論文発表

1. Dizon TJ, Saito N, Inobaya M, Tan A, Reñosa ADC, Bravo TA, Endoma V, Silvestre C, Salunga MAO, Lacanilao PML, Guevarra JR, Kamiya Y, Lagayan MGO, Kimitsuki K, Nishizono A, Quiambao BP. Household survey on owned dog population and rabies knowledge in selected municipalities in Bulacan, Philippines: A cross-sectional study. ***PLoS Negl Trop Dis***. 2022 Jan 18; 16(1) e0009948
2. Mananggit MR, Manalo DL, Saito N, Kimitsuki K, Garcia AMG, Lacanilao PMT, Ongtangco JT, Velasco CR, Del Rosario MVA, Lagayan MGO, Yamada K, Park CH, Inoue S, Suzuki M, Saito-Obata M, Kamiya Y, Demetria CS, Quiambao

BP, Nishizono A. Lateral flow devices for samples collected by straw sampling method for postmortem canine rabies diagnosis. ***PLoS Negl Trop Dis***. 2021 Dec 9;15(12):e0009891. doi: 10.1371/journal.pntd.0009891. eCollection 2021

3. Mananggit MR, Kimitsuki K, Saito N, Garcia AMG, Lacanilao PMT¹, Joely T. Ongtangco¹, Velasco OCR, Rosario MRD, Lagayan MGO, Yamada K, Park C-H, Inoue S, Suzuki M, Saito-Obata M, Kamiya Y, Manalo DL, Demetria CS, Quiambao BP, Nishizono A. Background and descriptive features of rabies-suspected animals in Central Luzon, Philippines. ***Trop Med Health***. 2021 Jul 28;49(1):59. doi: 10.1186/s41182-021-00351-x.
4. Yamada K, Kuribayashi K, Inomata N, Noguchi K, Kimitsuki K, Demetria CS, Saito N, Inoue S, Park CH, Kaimori R, Suzuki M, Saito-Obata M, Kamiya Y, Manalo DL, Quiambao BP, Nishizono A. Validation of serum apolipoprotein A1 in rabies virus-infected mice as a biomarker for the preclinical diagnosis of rabies. ***Microbiol Immunol***. 2021 Jul 16. doi: 10.1111/1348-0421.12929.
5. Nguyen AKT, Vu AH, Nguyen TT, Nguyen DV, Ngo GC, Pham TQ, Inoue S, Nishizono A. Risk factors and protective immunity against rabies in unvaccinated

butchers working at dog slaughterhouses in Northern Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2021 Aug 2; tpmd201172. doi: 10.4269/ajtmh.20-1172. Online ahead of print.

6. Vu AH, Nguyen TT, Nguyen DV, Ngo GC, Inoue S, Nishizono A, Nguyen TD, Anh Kieu Thi Nguyen AKT. Rabies infected dog at slaughterhouses: A potential risk of rabies transmission via dog trading and butchering activities in Vietnam. *Zoonoses Public Health.* 2021 Apr 00;1-8; <https://doi.org/10.1111/zph.12851>

2.学会発表

1. 狂犬病ーこの忘れ去られた死の病と最新の知見ー、西園晃、”One Health”国際フォーラム2021、福岡市、2021/1/23、国内、口頭(オンライン)
2. One Health の視点からの狂犬病、西園晃、第 95 回日本感染症学会総会教育講演、横浜市、2021/5/7-9、国内、口頭(オンライン)
3. 狂犬病流行国フィリピンにおける狂犬病疑い動物の臨床的特徴 西園晃、君付和範、齊藤信夫、Mananggit MR, Garcia ARG, Lacanilao PMT, Ongtangco JT, Velasco CR, Rosario MVD, Lagayan MGO, Manalo DL, Demetria CS, Quiambao BP. 第 25 回日本渡航医学会総会、東京都、2021/8/21-22、国内、口頭(オンライ

ン)

4. 「One Health の視点からの狂犬病」 Rabies, from the viewpoint of “One Health” 西園晃、第 62 回日本熱帯医学会 学会賞受賞講演 仙台市、2021/11/3-5、国内、口頭(オンライン)
5. Characteristics of management and clinical signs of rabies suspected animals in the endemic areas of the Philippines: Data from 2019 to 2021. Kimitsuki K, Saito N, Garcia AMG, Lacanilao PMT, Ongtangco JT, Velasco CR, Rosario MVD, Lagayan MGO, Manalo DL, Demetria CS, Quiambao BP, Nishizono A. 第 62 回日本熱帯医学会 仙台市、2021/11/3-5、国内、口頭(オンライン)

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 海外での動物曝露後国内トラベルクリニック受診者数（2020 年まで）

接種人数/咬傷者数	2015	2016	2017	2018	2019	2020
東京医大病院	13/13	12/12	19/21	26/26	34/34	104/106
国立国際医療センター	77/89	76/89	111/116	90/94	89/92	
名鉄病院	42	38	46	54	76	
合計	132/102	126/101	176/137	170/120	199/126	

表 2 ヒト用狂犬病ワクチン推計国内流通数（国内メーカー、輸入元への調査（2021 年）

		2017	2018	2019	2020	2021 予定
国内承認ヒト用 狂犬病ワクチン	KMB	78,000	59,000	43,000	0	0
	GSK	—	—	80,000	200,000	300,000
	小計	78,000	59,000	123,000	200,000	300,000
国内未承認海外製 ヒト用 狂犬病ワクチン	PVRV	6,180	34,508	28,819	6,887	13,478
	PCECV	12,700	16,671	20,072	4,923	3,748
	Others	0	4,603	1,394	460	0
	小計	18,880	55,782	50,285	12,270	17,226
国内総数（概算）		96,880	114,782	173,285	212,270	317,226

註) KMB: KM バイオロジクス（旧化血研） 国内大手 3 社輸入元への調査 GSK: ラビピュール筋注用 —: データなし

表 3 狂犬病患者に対応後の医療従事者に対する PEP の報告数（日米のみ）

報告年	報告地（州）	曝露地、原因動物	PEP を受けた者 /関わりのあった総数	PEP を受けた者 /関わりのあった HCWs 総数	文献
2011	US(NJ)	ハイチ、イヌ	14/unknown	10/246	MMWR Vol.60(51-2), 1734-6: 2012
2011	US(CA)	国内、ネコ (回復例)	27/208 (13%)	17/unknown	MMWR Vol.61(4), 61-5: 2012
2011	US(NY)	アフガニスタン、イヌ	29/240 (12%)	9/unknown	MMWR Vol.61(17), 302-5: 2012
2011	US(SC)	国内、コウモリ	22/188 (12%)	18/unknown	MMWR Vol.62(32), 642-4: 2013
2012	US(CA)	国内、コウモリ	23/59 (39%)	15/36 (42%)	MMWR Vol.61(39), 777-81: 2012
2013	TX	グアテマラ、イヌ	25/742		MMWR Vol.63(20), 446-9: 2014
2014	MO	国内、コウモリ	7/73		MMWR Vol.65(10), 253-6: 2016
2015	UT/WY	国内、コウモリ	26/115	22/100	MMWR Vol.65(21), 529-33: 2016
2015	プエルトリコ	国内、マングース	9/76	2/39	MMWR Vol.65(52), 1474-6: 2017
2017	VA	インド、イヌ		72/250	MMWR Vol.61(51-2), 1410-4: 2019 所要額 約 235 千ドル
2018	UT	国内、コウモリ		74/242	MMWR Vol.69(5), 121-4: 2020
2007	京都	フィリピン、イヌ	30/unknown	30/unknown	IASR Vol.28 p63-4: 2007
2007	横浜	フィリピン、イヌ	Unknown	Unknown	IASR Vol.28 p64-5: 2007
2020	豊橋	フィリピン、イヌ	23/26	14/17	IASR Vol.42 p15-6: 2021