

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）
（総括）研究報告書

わが国の狂犬病予防体制の推進のための研究に関する研究

研究代表者 前田 健 国立感染症研究所 獣医科学部 部長

本年度は、1. 各種リッサウイルスと狂犬病ワクチンの交差反応性を比較した。その結果、一部のコウモリリッサウイルスには効果がないことが再確認された。また、国内の飼育犬に関する抗狂犬病ウイルス抗体保有状況の調査を行った。2. 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、国内では、ヒト用狂犬病ワクチンが現在約30万ドーズ流通していることが明らかになった。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。3. 既出版された国内の狂犬病リスクに係る分析結果のモデルおよび定量的分析内容に関して妥当性を検証した。リスク評価の過程で重視される分析そのものの妥当性や検討された数値的な分析の範囲について数理モデルを専門にする立場から分析し、その結果を研究班会議で提供した。4. 国内で狂犬病を発症した犬が確認された際に、けい留されていない犬の抑留が著しく困難な場合に、狂犬病予防法に基づき実施される毒餌による薬殺についての検討を行った。5. 現在の狂犬病予防体制における犬の予防接種の課題について調査した。国内に年間約53万ドーズの余剰ワクチンが存在することが推定された。野生動物に狂犬病が流行した際に使用される可能性が高い経口ワクチンについて、準備の検討がほとんど進んでいない現状が判明した。

研究分担者

西園 晃（大分大学・教授）
西浦 博（京都大学・教授）
井上 智（国立感染症研究所・主任研究官）
伊藤直人（岐阜大学・教授）

A. 研究目的

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。狂犬病予防法は犬の飼い主に所有する犬について以下の3つの義務を課し

ている：①登録の義務、②予防注射の接種義務、③鑑札・注射済票の装着義務。これに基づき、自治体では犬の登録と鑑札・注射済票の交付等の事務を実施している。

一方で、我が国における犬の飼育状況は法施行当時から大きく変わってきている。動物の愛護及び管理に関する法律も令和元年に改正、本年6月に施行され、犬猫の販売業者にマイクロチップ（MC）の装着・登録が義務づけられた（義務対象者以外にも努力義務が課される）。本改正に伴い、狂犬病予防法上の鑑札装着に関し、代替措置としてMC装着を認めることとなった。

また、2018年7月に公表された国際獣疫事務局（OIE）による日本の獣医組織能力の評価報告書では、国際基準等に比べると、日本の狂犬病に対するリスク管理措置が非常に厳しいため、費用便益効果を含むリスク評価を実施すべきと勧告がなされた。また、総務省による規制の簡素合理化に関する調査では、狂犬病予防注射について実施頻度の見直しを含めた狂犬病予防注射の在り方を見直すべきと指摘された。

本研究においては、現行の狂犬病予防に係る規制を分析し、狂犬病予防体制を推進するための方策を提言することを目標とする。

主な実施内容として、

- 1) 科学的知見に基づく国内の狂犬病のリスク評価
- 2) 現行の狂犬病予防法における課題の抽出とその対策
- 3) 動物の狂犬病サーベイランスに係る検査及び情報収集体制の強化の検討
- 4) 動物における狂犬病ワクチン接種の現状と問題点の抽出

5) ヒトにおける狂犬病対策の現状と問題点の抽出

上記結果をもとに明らかになった課題について、狂犬病予防業務に関わる専門家等関係者を含め検討する。

成果の概要を下記にまとめた。

1. 班会議を開催し、課題に関して専門家を招聘して情報収集するとともに対応策についてまとめた。その中で、各種リッサウイルスと狂犬病ワクチンの交差反応性を比較した。その結果、一部のコウモリリッサウイルスには効果がないことが再確認された。また、国内の飼育犬に関する抗狂犬病ウイルス抗体保有状況の調査を行った。
2. 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。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、それに対する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。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。

3. 既に出版された国内の狂犬病リスクに係る分析結果のモデルおよび定量的分析内容に関して妥当性を検証した。リスク評価の過程で重視される分析そのものの妥当性や検討された数値的な分析の範囲について数理モデルを専門にする立場から分析し、その結果を研究班会議で提供した。定期的に開催した研究班会議ではこのようなリスク評価の仕組みについて他の研究班員と共有し、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検討を要する点について議論を重ねた。

4. 我が国では昭和 25 年に施行された狂犬病予防法に基づく対策を行うことによって国内で狂犬病に感染する事例は 60 年以上にわたって報告されていないが、日本の狂犬病に対するリスク管理措置が国際基準等に比べて非常に厳しいとの指摘が国際獣疫事務局 (OIE) からなされている。本研究では、自治体関係機関等の研究協力を得て、国内で行われている現行の動物の狂犬病調査等の体制整備強化についての現状調査、課題抽出、分析等を行った。国内で狂犬病を発症した犬が確認された際に、けい留されていない犬の抑留が著しく困難な場合に、狂犬病予防法に基づき実施される毒餌による

薬殺についての検討も行った。

5. 現在の狂犬病予防体制における犬の予防接種の課題について調査した。特に、狂犬病が発生した場合の犬および野生動物用のワクチンの確保に関する問題点を中心として検討を行った。狂犬病が発生した場合、動物用狂犬病ワクチンの需要が増大することが予想される。国内に存在する余剰ワクチンの量を調査したところ、国内に年間約 53 万ドーズの余剰ワクチンが存在することが推定された。ただし、これらのワクチンは全国の動物病院等に分散して存在すると予想されるため、狂犬病発生時にスムーズに余剰ワクチンを集約するためのシステムの構築が望まれる。また、本年度の調査結果より、野生動物に狂犬病が流行した際に使用される可能性が高い経口ワクチンについて、準備の検討がほとんど進んでいない現状が判明した。今後、海外から入手できる経口ワクチンの種類と特徴を調査した上で、それぞれを野外使用する際の課題を予め整理しておく必要があると考えられた。

B. 研究方法

各々の詳細は分担研究報告書に記載

C. 研究結果

各々の詳細は分担研究報告書に記載

D. 考察

各々の詳細は分担研究報告書に記載

E. 結論

各々の詳細は分担研究報告書に記載

F. 健康危機情報

各々の詳細は分担研究報告書に記載

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaku Y, Okutani A, Noguchi A, Inoue S, Maeda K, Morikawa S. Epitope Mapping of A Viral Propagation-Inhibiting Single-Chain Variable Fragment Against Rabies Lyssavirus Phosphoprotein. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother. 2022 Feb;41(1):27-31.
2. Nosaki Y, Maeda K, Watanabe M, Yokoi T, Iwai K, Noguchi A, Tobiume M, Satoh M, Kaku Y, Sato Y, Kato H, Okutani A, Kawahara M, Harada M, Inoue S, Maeda K, Suzuki T, Saijo M, Takayama-Ito M. Fourth imported rabies case since the eradication of rabies in Japan in 1957. J Travel Med. 2021 Dec 29;28(8):taab151.
3. 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
4. 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
5. Mananggit MR, Kimitsuki K, Saito N, Garcia AMG, Lacanilao PMT¹, Joely T. Ongtangco¹, Velasco OCR, Rosario MRD, Lagayan MGO, Yamada K, Park CH, 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.
6. 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.

7. 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.
8. 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. 前田 健「動物由来感染症をもっと知ってください」第21回分子予防環境医学研究会大会特別シンポジウム「人獣共通感染症」2022 年2月8日
 2. Ken Maeda “One health approach to reduce the risks by zoonoses.” NARO International Symposium 2021 “Outbreak and control strategy for transboundary animal and zoonotic diseases in Asia” 2021/11/5
 3. 前田 健「動物由来感染症を知る：SFTSからCOVID-19まで」Infection and Immunity Research Symposium XII令和3年10月8日
 4. 前田 健「SFTS：犬猫と獣医師の病気」令和3年度獣医学術九州地区学会 宮崎県獣医師会企画・三学会共催シンポジウム 令和3年10月（WEB画配信）
 5. 前田 健「適度な距離を！-ペットを守り、自分を守るために-」2021年動物愛護週間中央行事2021どうぶつ愛護オンラインシンポジウム令和3年9月25日
 6. 前田 健「動物から学ぶ感染症」One Health Research Centerキックオフシンポジウム基調講演、令和3年5月29日
 7. 原田倫子、野崎康伸、野口章、加来義浩、井上 雄介、奥谷晶子、井上智、伊藤（高山）睦代、西條政幸、飛梅実、鈴木忠樹、前田 健「日本国内で発生した狂犬病患者からのウイルス分離及び系統解析」第164回日本獣医学会学術集会、2021-09-07～13
 8. 井上雄介、加来義浩、井上智、野口章、石嶋慧多、黒田雄大、立本完吾、Mendoza Milagros Virhuez、原田倫子、Thanmaporn Phichitrasilp、鍬田龍星、高野愛、下田宙、前田 健「リッサウイルス属のシュードタイプウイルスの作製及び交差反応性と特異性の考察」第164回日本獣医学会学術集会 2021-09-07～13
 9. 井上雄介、加来義浩、井上智、野口章、原田倫子、石嶋慧多、黒田雄大、立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza, Thanmaporn Phichitrasilp, 鍬田龍星、下田宙、前田健「シュードタイプ VSV を用いたリッサウイルスの抗体検出」第68回日本ウイルス学会
 10. 原田倫子、野口章、朴ウンシル、加来義浩、井上雄介、黒田雄大、立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza, 井上智、前田健、狂犬病ワクチンの改良に向けた試み、第68回日本ウイルス学会、2021-11-16～18
 11. 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. 実用新案登録
なし |
| 12. One Health の視点からの狂犬病、 <u>西園晃</u> 、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. その他
なし |
| 13. 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 <u>西園晃</u> 、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） | |
| 14. 「One Health の視点からの狂犬病」 Rabies, from the viewpoint of “One Health” <u>西園晃</u> 、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） | |
| 15. 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, <u>Nishizono A.</u> 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
（予定を含む。）
1. 特許取得
なし