

狂犬病のリスク評価

研究分担者 西浦博 京都大学
研究協力者 Luis Ponce 北海道大学

研究要旨

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。

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指す。特に、本分担研究においては、従来の知見に追加して日本の狂犬病リスクに関する定量的評価を実施することにより国内の感染リスクと予防接種効果について理解を深化させるべく研究作業に取り組んだ。本感染症のリスクが一般的に低いということが知られているが、これまでに国内侵入リスクが極めて低いために家庭で飼育される犬の定期接種を中断してもリスクに大差がないとする研究や現状の費用対効果が優れているわけではないとする研究が報告されてきた。そこで、本分担研究では以下の件について検討した：

(1) 現在までに出版された国内外の狂犬病リスク評価に関する系統的な文献的検討を実施し、日本では確率論的リスク評価における不確実性分析が頻用されていることを把握し、それを事務局と研究班で共有した。

(2) 予防接種効果の持続期間や、接種中止年齢、接種間隔などの効果について数理的検討が可能であることを示し、そのモデル定式化を行った。

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。

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（総務省行政評価 平成26 年10月14 日）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。

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。現在までに出版された国内外の狂犬病リスク評価に関する系統的な文献的検討を実施し、日本では確率論的リスク評価における不確実性分析が頻用されていることを把握し、それを事務局と研究班で共有するべく分担研究に取り組み、予防接種効果の持続期間や、接種中止年齢、接種間隔などの効果について数理的検討が可能であることを示し、そのモデル定式化を行うこと。国内でのイヌの飼育環境や野生動物を含むその他の動物との接触機会などを考慮したリスク評価モデルの構築に取り組むこととして研究作業を行った。その中で、既存の論文の評価に関して、その分析内容に関する科学

的妥当性について検討した

B.研究方法

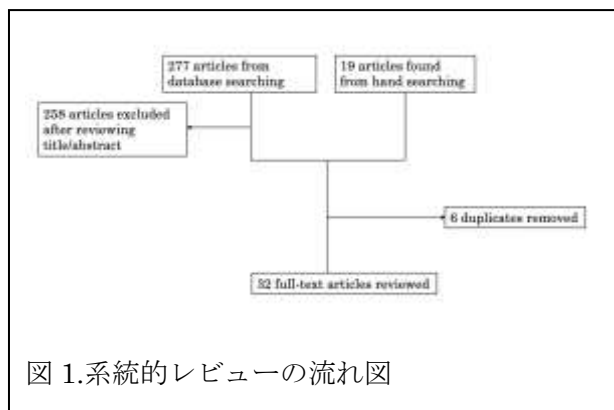
本研究課題の目的は、従来の知見に追加して日本の狂犬病リスクに関する定量的評価を実施することにより国内の感染リスクと予防接種効果について理解を深化させることである。まず、初年度は、従来まで実施されてきた国内外の狂犬病リスク評価に関する概要と利点・難点を整理し解決すべき課題を発掘するために、系統的レビューを実施した。系統的レビューへの文献の組入れ、除外基準は、以下の7つとした。1)狂犬病の発生がない国における狂犬病発生のリスクアセスメント、2)犬から人への狂犬病伝搬動態、3)狂犬病に特化した論文である、4)狂犬病ワクチンの接種率が低い、もしくは接種していない国において犬から人への伝搬動態、5)犬の接触率、6)日本の狂犬病ワクチンの費用対効果 7)日本国外での犬の接触率、狂犬病ワクチンの費用対効果は含めない、とした。“human rabies transmission mathematical modeling” and “human rabies risk assessment” and “rabies human modeling”のキーワードを用いて、PubMed で文献検索を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究の初年度の研究内容は、過去の狂犬病リスク評価に関する系統的レビューであり、倫理面への配慮を必要としなかった。今後、個体に関わる情報を取り扱う場合には所属先（北海道大学大学院医学研究院）の医の倫理委員会及び共同研究先の同様の判断機関の承認を得た上で実施していく予定である。

C.結果

PubMed での文献検索の結果、キーワード検索により 277 編、手検索により 19 編の文献を抽出した。題名、概要をレビューした結果、32 編の文献を系統的レビューの対象に選択した。以下に文献検索の結果を図 1 に示す。



文献は主に2つに分類されることが分かった。一つ目は国内の飼育犬の狂犬病伝播モデルとリスク評価に関してであり、2つ目は野生犬、もしくは野生犬から飼育犬への狂犬病伝播モデルとリスク評価に関する文献である。

特に、これまでに議論してきたように、狂犬病に関する定量的リスクアセスメントの基本形の考え方は以下の確率の積で与えられる：

$$p = p_1 p_2 p_3 p_4 \cdots = \prod_{i=1}^n p_i$$

ここで、 p はアウトカム「日本の犬個体群で狂犬病の流行が発生する%」に相当し、 p_i は、その i 番目のプロセスの確率である。

狂犬病の予防接種に関する礎となっている研究である Jones et al. (Jones, R. D., Kelly, L., Fooks, A. R., & Wooldridge, M. (2005). Quantitative Risk Assessment of Rabies Entering Great Britain from North America via Cats and Dogs. *Risk Analysis*, 25(3), 533–542. doi: 10.1111/j.1539-6924.2005.00613.x) が種々の議論の基盤になっていることを共有した。同研究では特定地域から狂犬病を輸入する年間確率を以下のように計算している。

$$\eta = 1 - (1 - \phi)^N$$

ここで、 N : mean number of animals imported per year であり、 ϕ : prob. an imported animal is infected である。これを利用することで狂犬病の侵入1件ごとの時間間隔（年）が得られる：

$$Y = \frac{1}{\phi N}$$

同指標が後の研究でも用いられる傾向があることを共有し、非清浄国から何等かの経路をたどって日本への侵入が起こる確率が定量的に低いことの実証がなされている、という旨の基盤について共有することができた。また、上記2つが主要なアウトカムとして、疫学研究で頻用されている現状について共有を行った。同研究から得られた成果を箇条書きにすると次のようになる：

(1つ目) Quarantine safeguards country from noncompliance better than PETS does

(2つ目) Risk of rabies entering Great Britain from North America is very low

(3つ目) Risk is mostly associated with the number of pets entering and the degree of compliance

確認できるのは、本分析はとても理論的には単純な方法論であり、その中で年間の侵入確率や、1匹の侵入に要する年数、という2つの評価指標が現実的な点として狂犬病リスクが一般的に低いことを数値的に示す上で便利かつ有用であることを示したことである。

次に、関連する国内研究として Kwan, N. C., Ogawa, H., Yamada, A., & Sugiura, K. (2016). Quantitative risk assessment of the introduction of rabies into Japan through the illegal landing of dogs from Russian fishing boats in the ports of Hokkaido, Japan. *Preventive Veterinary Medicine*, 128, 112–123. doi: 10.1016/j.prevetmed.2016.04.015 について検討した。

パラメータは次のような特異的な設定あるいはソースを用いて検討された：

- Survey at Port of Wakkanai (8–15 July 2015)
- Regular surveillance at Port of Hanasaki (2002–2015)
- Expert opinion
- Data from previous literature and risk

assessments

定性的には Jones 他と構造上は類似しており、確認できるのは、非清浄国（ロシア）漁船の犬を介するシナリオ（稚内、花咲港）として、同様の結果を得た、という点である。そのパラメータ設定やデータ収集は適切であると考えられた。その中で1編のみの問題点として残るのは、特定の国からの犬輸入シナリオに限定した検討である（他の輸入経路は想定していない）という点であると考えられた。研究内容の中では、Domestic companion dogs の予防接種を介した役割が低い（ただし特定経路での輸入イベントに限る）と考えられた、という点が挙げられる。

引き続いて、Kwan, N. C. L., Sugiura, K., Hosoi, Y., Yamada, A., & Snary, E. L. (2017). Quantitative risk assessment of the introduction of rabies into Japan through the importation of dogs and cats worldwide. *Epidemiology and Infection*, 145(6), 1168-1182. doi: 10.1017/s0950268816002995 に関しても同様の文献的検討を行った。

本研究は、これまでの研究ではロシアという非清浄国から漁船で上がるという特定シナリオを想定した侵入リスクに関する分析であったのに対し、世界中の犬と猫を起源とする輸入を介した侵入に特化して分析を追加する、という位置づけにある。確認できる事項として、世界中の犬や猫の輸入を介するシナリオパラメータ設定やデータ収集は適切であることが挙げられる。他方、問題としては、本報告も、上記の犬輸入シナリオに限定した検討であり（他の輸入経路は想定していない）、こうやって侵入経路別の検討という1つひとつのパズルのピースを埋める段階で実施されている、ということである。

結論としては以下が箇条書きであげられる：

- Risk of rabies introduction into Japan from worldwide dog/cat importation is low

Years between introductions of rabies lower than UK and Taiwan because of Japan's stricter policies

- Smuggling (non-compliance) and removing serological testing increase risk of rabies introduction the most

- It's possible to shorten waiting period by 1-3 months without much impact on risk

さらに引き続き、次の論文に関する検討を行った：Kwan, N.C.L., Yamada, A., & Sugiura, K. (2018). Benefit-cost analysis of the policy of mandatory annual rabies vaccination of domestic dogs in rabies-free Japan. *PLoS ONE* 13(12): e0206717.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206717>。これは、リスク評価を踏まえた Domestic dog の狂犬病予防接種の義務に関する費用便益分析に関する研究である。方法論としては、これまでの年間の侵入リスクを用いることによって費用対便益比を次のように推定したことにある：

$$Benefits_{annual} = P_{annual} \times (Burden_{abolish} - Burden_{vac})$$

$$BCR = \frac{Benefits_{annual}}{Costs_{annual}}$$

ちなみに、**P_{annual}**: annual prob. of rabies introduction into Japan = 2.57×10^{-5} であり、また、**Cost_{vac}**: average cost for one vaccination = \$29.52 と仮定されていた。

確認できる事項は、年間輸入リスクが 0.04 以上でないとコストを正当化しにくいようである（20-30年に1回以上くらいでないといけない）という点である。その状況は、世界の狂犬病の疫学動態をふまえたリスクの動向に大きく依存しそうだと思われる。他方、他動物死亡やヒト・家畜死亡などのコストは考慮しておらず、飼い主が獣医師訪問を減らす副次的内容は可能性として考慮する必要が生じるのかも知れないと思われた。

当該研究の結論としては以下が箇条書きであげられる：

- Current vaccination policy is very economically inefficient
- Did not consider costs if other animals were involved in outbreak, costs of potential human deaths, or livestock losses
- Abolishing current policy could have adverse effects (e.g. dog owners not visiting veterinaries, etc.)
- Vaccination policy can become more cost-efficient if vaccinations costs were lowered, only specific prefectures were targeted, and vaccination frequency was reduced.

D.考察

これまでの狂犬病伝播動態に関するモデル研究、リスク評価研究に関する概要を理解することができた。系統的レビューの結果を参考に数理モデルを利用した狂犬病リスクの定量化を行う手法に関する批判的吟味を行った。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。日本の独自性に着目した狂犬病リスクの定量化を行う上で、その技術的側面について充足する作業が行えたのではないかと考えている。

これまでのリスク評価において、(1) ロシアなど特定の非清浄国を想定した定量的な狂犬病の侵入リスク評価（稚内の漁船）が実施されており、侵入リスクが極めて低いことが示されており、(2) 輸入される犬・猫を通じた日本への侵入リスク評価を通じて、世界中の輸入犬および猫を対象としても日本への侵入リスクは低いものと考えられた、(3) 英国と比較しても侵入リスクが低く、予防接種のリスク便益分析では予防接種のコストが正当化し難いものと考えられた。

上記のようなリスク評価に係る知見・データは集積されたものの、現在までにイヌ個体を対

象とした定期的な予防接種は継続して実施されている。他の侵入経路であったり、リスクを評価する基盤をより豊かにすることであったり、より包括的な知見が求められていることの証左であるものと考えられる。今後、更なる疫学的検討を行い、狂犬病の予防接種とリスクのそれぞれに関する知見を拡充することが求められる。

E.結論

系統的レビューを実施し、これまでの狂犬病リスク評価に関する知見を収集した。数理的アプローチを用いた研究に関する方法論的レビューを実施し、これまでの狂犬病リスク評価の研究手法について批判的吟味を展開した。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

（発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H.知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

①特許取得

なし

②実用新案登録

なし

③その他

なし