

### 別添3

令和4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

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	井上 智	(国立感染症研究所・獣医科学部)
研究分担者	伊藤 直人	(国立大学法人岐阜大学・応用生物科学部)
研究分担者	西園 晃	(国立大学法人大分大学・医学部)
研究分担者	西浦 博	(国立大学法人京都大学・大学院医学研究科)
研究協力者	松鷯 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	堀田 明豊	(国立感染症研究所安全実験管理部)
研究協力者	伊藤 睦代	(国立感染症研究所ウイルス第一部)
研究協力者	穀内 瑤子	(徳島県危機管理環境部)
研究協力者	藪内 園子	(徳島県危機管理環境部)
研究協力者	岡原 恵美	(宮崎県衛生管理課)
研究協力者	山田 健太郎	(宮崎大学・CADIC)
研究協力者	鋤田 龍星	(岡山理科大学獣医学部)
研究協力者	寺嶋 淳	(岩手大学農学部)
研究協力者	佐伯 潤	(帝京科学大学生命環境学部)
研究協力者	青木 博史	(日本獣医生命科学大学獣医学部)
研究協力者	加藤 卓也	(日本獣医生命科学大学獣医学部)
研究協力者	篠原 克明	(信州大学繊維学部)
研究協力者	福島 慎二	(東京医大病院渡航者医療センター)
研究協力者	雨宮 優理	(京都大学)

#### 研究要旨：

国内の狂犬病対策と関係者の連携を強化するために1) 狂犬病対策に関連する関係機関との意見交換および調整、2) 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、3) 野生動物における狂犬病の調査とその対応策の検討、4) ヒトにおける狂犬病対策の現状と問題点の抽出、5) 狂犬病のリスク評価とそれを用いた提言、の5課題に関して、各分担研究者が調査研究を遂行した。

#### A. 研究目的

狂犬病予防法が1950年に施行されて、犬のワクチン接種義務、届出義務、動物検疫等により、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。輸入動物を原因とする感染症対策としては、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、72年前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6月から、犬猫販売業者についてはマイクロチップ（MC）の装着・情報登録が義務化され、一般の飼い主についてもMCの装着が努力義務とされた。

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

下記5つの課題に関して研究を実施した。

「統括と関係機関との意見交換および調整」

1. 定期的に班会議を開催し、関係者と狂犬病対策に関する課題に関して意見交換を行うとともに、意見集約し、厚生労働省の担当者と協議しながら各課題について研究班としての提言を行う。
2. 狂犬病の野生動物における検査を実施した。
3. 狂犬病を含むリッサウイルスの real-time RT-PCR 法を検証した。
4. 狂犬病を含むリッサウイルスの抗原検査のための IFA 用モノクローナル抗体の有用性を評価した。
5. 狂犬病ワクチンの他のリッサウイルスに対する有効性を評価した。

「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」

初年度の調査成績を反映させて、狂犬病対策のステークホルダーである公衆衛生獣医師、臨床獣医師、動物看護師等および大学等関係者（学生を含む）が狂犬病対策に必要な技術や資質（意識、知識、技術、コミュニケーション能力等）を強化する研修等を含めたアプローチ方法についてドラフトを作成して、既存の研修や演習等で試行して課題等の検討を行う。なお、意識改革に係る調査検討等も継続する。

「野生動物における狂犬病の調査とその対応策の検討」

1. 野生動物における狂犬病の清浄性を確認するためのモニタリング体制を確立・強化する上で、課題となる事項を抽出し、解決策を検討する。
2. 上記の過程で入手できた野生動物（タヌキ、キツネ、アライグマ等）の脳材料を用いて、狂犬病の診断を実施する。

「ヒトにおける狂犬病対策の現状と問題点の抽出」  
狂犬病流行地域である海外に渡航する邦人を主に診療する渡航医学関係者と、国内輸入狂犬病患者が発生した際に医療に携わる医療従事者向けの対応を行う。

1. わが国の居住者が海外渡航において狂犬病に感染するリスクの要因別の評価として、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。このため、ポストコロナで海外渡航が再開したことに併せて、渡航医学会トラベルクリニック部会に属する国内14施設に協力を仰ぎ、レジストリ調査を行う。その上で海外渡航者への曝露前接種の推奨レベルを策定する。また海外滞在時での曝露後治療のシステムに関する国別調査を行う。
2. 狂犬病清浄国であるわが国で狂犬病患者に直面するのは輸入狂犬病患者の場合が最も考えられるため、これに対応する医療従事者向けの対応（特に曝露後発症予防）のガイドラインを策定する。
3. 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（現在国内には全く供給の無い）抗狂犬病グロブリン製剤の必要性について国内ワクチンメーカー（KMバイオロジクス社）、ワクチン輸入メーカーや業者などと、人用ワクチン製造・販売に関する意見交換を行い、課題を明確化する。

「狂犬病のリスク評価とそれを用いた提言」

1. データに基づく犬の集団免疫度のモニタリング体制の構築、接種間隔が広がった条件下での集団免疫度の評価、接種率と登録犬の種別の空間分布を利用したリスクマッピング、今後の接種政策のシナリオ別の集団免疫度
2. ヒト感染リスクの要因別のリスク評価（国内外でのリスクの差・比）、ヒトへの接種の最適政策（渡航予定、職業別、曝露別のリスクベネフィット）
3. 侵入経路別（動物種別）のリスクの定量化の試み、非清浄国からのヒト移動の影響、コンテナ迷入動物の影響などをデータ収集・モデル化

（倫理面への配慮）

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

下記にそれぞれの概要を記す。

「統括と関係機関との意見交換および調整」

野生動物の死亡要因を3頭のアライグマ、2頭のタヌキ、1頭のテンで検査した。その結果、すべてが狂犬病による死亡ではないことが確認された。狂犬病対策における動物検疫の現状について農林

水産省消費・安全局動物衛生課から、コンテナ迷入動物の対応、不法上陸犬の対応、ウクライナ避難民の帯同ペットに関する対応、OIE コードの改正に関して情報提供いただき、議論した。更に、コンテナ迷入動物の問題に関しては今後も警戒が必要であることで一致した。また、WHO から曝露後ワクチン接種(PEP)に関して、10 分の 1 量を 2 か所に同時皮下接種するプロトコルをマウスモデルを用いて検討したが、抗体の上昇などに関して国内での実施に利点は認められなかった。また、国内の飼育犬における中和抗体保有状況を調査した結果、感染防御に必要なと考えられる 0.5IU/ml 以上の中和抗体を保有している飼育犬は 66.7 - 95.6%であった。

狂犬病診断の新たなツールとして既報の LN34 pan-lyssavirus real-time RT-PCR 法の感度を検証するとともに、リッサウイルスをより感度良く検出するために改良を試みた。従来法では狂犬病を除くリッサウイルス遺伝子の検出感度が低いことが明らかとなり、新たに作成した 3 種類のプライマーを用いた反応系でこれらを高い感度で検出できることを確認した。より簡便な診断系の確立を目指して引き続き検討を継続する予定である。

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。

「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」

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について意見交換と関連資料の収集および検討を行った。これによって、現在の日本の課題に応じた効果的な意識を改革するために必要とされる啓発の方法と必要な教材等資料等としては、よりリアルな実習を工夫するとともに、アクティブラーニングを取り入れた参加型の演習等による至適な危機意識の創造と有事への準備行動をナッジ理論等を活用して抵抗感少なく行動変容を促すことが必要であること、また、それぞれのステークホ

ルダー(利害関係者)を明確にして、かつ、関係者間(国と自治体、都道府県相互、自治体組織の部局間、自治体と動物臨床および医療、自治体の関係職域と大学等アカデミーの教育、自治体とコミュニティなど)をワンヘルスなアプローチで体制整備強化をそれぞれに促進する取り組みが求められると考えられた。狂犬病に対する危機意識の賦活と実際の体制整備の強化および持続性のある研修等を提案するために引き続いて狂犬病の予防対策等に従事する国・自治体・獣医師および関連する大学関係者等と狂犬病研修事業や獣医大学等での狂犬病等動物由来感染症にかかわる獣医公衆衛生の講義・演習・実習等における課題点を含めた議論を継続しつつ「体制整備強化に効果的な意識改革」につながる研修等の教材について素案の作成を行うとともに現場での試行を検討する予定である。また、獣医大学と動物看護大学における卒前・卒後の獣医公衆衛生教育における意識改革と市中臨床獣医師の意識改革が加わることで国と自治体の狂犬病体制整備の人材確保と科学的根拠と専門性の強化および初動の要となる獣医臨床と自治体の連携も強化されることが期待されると考えられた。

「野生動物における狂犬病の調査とその対応策の検討」

野生動物(特に、狂犬病のレゼルボア・感染源となりうる各種の食肉目動物)の有害駆除個体や交通事故個体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。アライグマの捕獲については、県の環境主管部局の担当者から回答を得た。その結果、近年、当該県では、毎年 300~600 頭のアライグマが捕獲されていることが判明した。「鳥獣保護管理法」に基づく捕獲は、県知事の許可権限を市町村に委譲する形で実施されていた。「外来生物法」に基づく捕獲については、地方自治体が国から実施方法等について確認・認定を受けた上で実施されていた。一方、交通事故個体については、その回収と処理については市町村の環境部局が担当しており、多くの場合民間企業に委託して実施されていることが明らかとなった。以上より、野生動物の有害駆除や交通事故個体回収のいずれについても市町村が実務を担当しており、県レベルで野生動物材料の集約が困難である現状が判明した。また本年度は、岐阜大学応用生物科学部附属野生動物管理学研究センターから、当該県におけるアカギツネ、タヌキ、アライグマなどの分布・密度に関する定量的なデータの提供を受

けた。今後の調査戦略を構築するための重要な基礎情報となることが期待できる。

#### 「ヒトにおける狂犬病対策の現状と問題点の抽出」

新型コロナウイルス感染症が沈静化・収束し、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い、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のための情報を収集した。

①「曝露後治療のシステムに関する国別調査」では、CDCのHenryらの論文（Journal of Travel Medicine, Volume 29, Issue 4, May 2022）で全世界の狂犬病流行地における狂犬病曝露のリスクマップが初めて示されたが、わが国の渡航者の多い東南アジア地域での狂犬病曝露リスクに関するものは無い。このため、東南アジアにおける狂犬病死亡者の各国での報告数とイヌの分布を元に、わが国の渡航者向けの新たなリスクマップ作りを開始した。②「医療従事者向けのガイドライン策定状況」では「HCWS向け狂犬病患者対応マニュアル」「狂犬病曝露対応フローチャート」「ミルウォォークープロトコール完訳」の策定をおこなった。③「ワクチンメーカーとの意見交換」の結果、国内における必要量、現状の流通量、国内企業における開発の必要性等をふまえた慎重な検討が必要との結論に至った。

#### 「狂犬病のリスク評価とそれを用いた提言」

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、2020年度での達成接種割合は70.2%であった。犬の接種割合は近年減少傾向にある。

本研究は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。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予防接種と飼い主の特徴との関連解析や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べく研究作業に取り組んだ。

初年度となる令和4年度には、犬の飼い主に関する特徴と犬の狂犬病の予防接種についての関連を明らかにした。横断的社会調査を実施する過程で重視される調査項目の設定や分析そのものの妥当性について疫学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分析結果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。

#### D. 考察

「統括と関係機関との意見交換および調整」

##### 1) 原因不明死の調査

野生動物の原因不明死に関して調査を実施しているが、少ないながらも今回も狂犬病陽性個体はいなかった。国内では野生の食肉動物の死亡要因としては、犬ジステンパーウイルス感染が多いことが再度明らかとなった。我々の調査ではアライグマがオーエスキー病で死亡した例も報告している。国内の野生動物での死亡要因としては、犬ジステンパー、オーエスキー病ウイルス感染との鑑別診断を行うことが重要であると考えられる。

##### 2) 動物検疫に関する情報交換

動物検疫における検疫体制の説明が行われた。犬猫における輸入検疫頭数は2019年以前は犬は徐々に減少しており7000頭前後、猫は徐々に上昇しており2500頭前後であったが、2020年は犬4155頭、猫1681頭に減少した。更に、コンテナ迷入動物が毎年10-30頭いることが報告された。コンテナは港以外の場所で開けられることがあるため対応を協力機関へ要請した。また、コンテナ迷入動物に関する狂犬病検査に関する今後の連携を確認した。

##### 3) 曝露後ワクチン接種法における検討

曝露後ワクチン接種方法としていくつかWHOにより推奨されている。今回、マウス実験でそれらの抗体上昇について確認したが、1回10分の1を2か所に皮内接種する方法は抗体誘導能が若干遅く、抗体誘導能が低いことが確認された。この方法は、曝露後ワクチン接種で予算上の問題がある地域での実施するために考えられた方法である。曝露後ワクチンの接種回数が少ない日本においては、従来のWHO推奨の方法で良いと考えられた。

##### 4) 飼育犬の抗体保有状況の調査

全国の飼育犬における有効抗体保有率は70%以上であることが改めて確認された。これは、厚労省から報告されている犬のワクチン接種状況と一致するものである。放浪犬の状況は不明であるが、飼育犬の間では高い抗体保有率が維持されていることが再確認された。

5) LN34 pan-lyssavirus real-time RT-PCR法は狂犬病ウイルス遺伝子を高い感度で検出できるものの、狂犬病ウイルスを除くリッサウイルス遺伝子の検出感度は低い傾向にあることが明らかとなった。本法に改良を加えたところ、リッサウイルス検出の感度を高めることに成功した。今回作成したプライマーを混合し、1つの反応系でウイルス遺伝子を検出することができれば、より簡便か

つ確実なリッサウイルス遺伝子の検出が可能となることが期待されることから、現在さらなる改良を進めている。

6) 現在診断で使用されている RABV-N-mAb は非常に感度が良く、検証したリッサウイルス全てを検出することに成功した。フィログループ I, II, 未分類株全てで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。しかし狂犬病ワクチンの免疫血清を用いた中和試験の結果では、RABV と違うフィログループ II のシュードタイプウイルスとはほとんど交差反応を示さず、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わかった。また各 G 蛋白質の免疫血清を用い交差中和試験においても同様な結果が得られたが、EBLV-1 の G 蛋白質免疫血清はフィログループ II のシュードタイプウイルスに対しても交差反応性を示し、新たなワクチン候補になり得る可能性を示した。

「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」

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。欧米、南米、アフリカでの犬以外の野生動物（キツネ、アライグマ、スカンク、コヨーテ、コウモリ、マンガース等）における狂犬病の流行や近年のアジア地域における野生動物での新たな狂犬病の報告をふまえると、流通の国際化によって国外との行き来が頻繁となった日本でも海外から狂犬病の持ち込まれる可能性のあることを否定できない。

現在、日本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ではあるが、関係機関との意見交換により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の狂犬病に対する意識改革の必要性が指摘されている。自治体で準備が進められてきた体制整備の強化をより实际的に補強するためには獣医臨床との緊密な連携構築により市中で狂犬病が発生した場合に官民共同で迅速かつ冷静な初動対応を可能にする仕組みとともに近隣アジア諸国で報告の増えている野生動物の狂犬病に対するモニタリングやサーベイランス実施を可能にする対応策についての検討が必要である。

本研究では、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）に対しての効果的な啓発方

法について既存の教材の収集と更新に加えて新しく ICT を駆使した方法についても試みている。獣医大学と動物看護大学の卒前・卒後の獣医公衆衛生教育と市中臨床獣医師における意識改革がすすむと国と自治体の狂犬病体制整備に向けた人材の確保と科学的根拠に基づく専門性の強化および初動の要となる獣医臨床と自治体との緊密な連携による迅速な対応が可能になるものと期待された。

「野生動物における狂犬病の調査とその対応策の検討」

本年度は、野生動物の有害駆除個体や交通事故個体の死体を狂犬病検査に活用することを視野に、ある県をモデルとして関連行政の体制・対応について現状を把握し、問題点の抽出を行なった。その結果、調査対象県では、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が整備されていないことが判明した。また、そのための人員も十分とは言えない。これらの問題を本質的に解決するのは容易とは言えないものの、感染症対策の重要性が年々増している現状を考えると、解決に向けた具体的な取り組みを行っていくことが急務である。その実現に至るまで、これまで幾度となく強調されてきたように、他の自治体や大学等との連携強化を通じて検査体制を構築することが望ましいと考えられた。

今回の調査の結果、「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対応していることが明らかとなった。また、対応する部署も農林および環境主管部のように複数にわたることが判明した。狂犬病対策は県の衛生主管部局が担当していることを考慮すると、今後、野生動物を対象とした狂犬病検査体制を組織的に整備するには、県と市町村の連携に加え、各主管部局の連携が必須と言える。そのためには、これらの連携を円滑に実行できる組織整備に加え、研修などを通じて関係各者の意識改革を促進することも重要となると考えられた。

狂犬病検査には、時間と共に自己融解しやすい脳組織が必要となることから、死亡から採材までの時間が短いことが望ましい。このことを考慮すると、アライグマの駆除個体を検査対象とするのは妥当と言える。調査対象県では、毎年、約 400 頭のアライグマ個体が駆除されていることが判明したため、サンプル数の確保の観点からも問題は無いと考えられた。ただし、生息密度が高い地域が偏っていることから、地理的な偏りが無い採材を実現するための工夫が必要となる可能性がある。例えば、交通事故個体も活用することで偏りを改善できると予想される。

一方、アカギツネ、タヌキを対象とした検査を実施するには、交通事故死亡個体を活用する以外の選択肢はなさそうである。駆除個体とは異なり、死亡から死体回収までの時間の影響を大きく受ける上、気温の高い夏季は死体の腐敗が進むと予想されるため、適切な材料採取の方法を検討する必要がある。今後、市町村担当者との協議を通じて、より具体的な課題を抽出し、解決策の提案につなげたい。また、死亡から回収までの時間が短いと予想される高速道路における死亡個体を活用する可能性についても検討したい。

今回の調査では、調査対象県におけるアカギツネ、タヌキ、アライグマの分布・密度に関する客観的かつ定量的なデータを得ることができた。従来実施されてきた調査では、捕獲情報、死体の確認情報、目撃情報、痕跡情報などに基づいていたため、客観性および定量性において懸念があった。今回、定点自動撮影カメラを用いた得られた客観的・定量的なデータは、今後の狂犬病調査戦略、特にサンプリング計画を立案する上で極めて有用となるだけでなく、狂犬病の定着リスクの評価にも活用できると期待される。また、狂犬病流行時には地域ごとのリスクを評価する上で極めて重要なデータとなると考えられた。他の都道府県でも同様の調査が実施されることを期待したい。

#### 「ヒトにおける狂犬病対策の現状と問題点の抽出」

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。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国際機関から判定された場合には、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の遵守)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、抗狂犬病グロブリン製剤の国内備蓄などの措置も必要になる。

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がある。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

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を提言することが重要となる。

いわゆるウィズコロナ、ポストコロナの時代に、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等の供給など引き続き注視しておく必要があり、国内のワクチン供給体制に関しての継続調査によれば、昨年までの調査では国内に約30万ドーズの人用狂犬病ワクチンの国内在庫・流通があるとこれまでに報告したが、COVID-19のため実際の輸入本数はそれ以下であり、2021年では国内承認、未承認を含め約58,000ドーズであり、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」<sup>2)</sup>—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、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は、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医療従事者に対するPEPに関する文献調査<sup>3)</sup>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を進める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」

本研究により、犬の総数が把握できないため、犬の年間狂犬病予防接種率を推定することは困難であったが、犬の年間狂犬病予防接種率のサンプル推定値を得ることに成功し、狂犬病予防接種回数による接種に関連する犬の特性の違いを明らかにした。

犬の狂犬病予防接種と関連する犬の飼い主の特徴はアジアやアフリカの狂犬病発生国からの得られた知見と乖離することはなかった。さらに、本研究は横断研究であり、因果関係を示すことはできないが、年1回の狂犬病予防接種や集団接種イベントの機会に関する知識の向上が、犬の狂犬病予防接種の増加に寄与する可能性を示唆する結果であった。アフリカやアジアの研究では、飼い主が狂犬病集団予防接種キャンペーンに参加しなかった理由の1つに、予防接種キャンペーンに関する情報不足が挙げられている。本研究では、世帯員

数、世帯収入、ワクチン接種費用の認識は、狂犬病ワクチン接種と有意な関連を示さなかったが、アフリカで実施された研究では、これらの因子は有意な関連を示した。アフリカ諸国では、大学院での学習機会において、豊かな人と貧しい人の間に大きなギャップがある。さらに、この格差は、就学率と教育水準や所得などの社会経済的要因との間に強い正の相関があることを示している。さらに、サブサハラ・アフリカでは、中等教育就学率は約45%である。一方、日本では、現在、高校を含む高等学校への就学率は98%に達しており、日本の大学進学率は51%である。もちろん教育水準や所得水準と狂犬病に対する危機感との間の関係は統計学的な相関関係であり、因果のメカニズムを捉えたものではないが、アフリカ諸国と比較して貧富の差が小さく、さらに日本では衛生環境がより良いと考えられ、狂犬病に対する危機感が相対的に低い可能性は否定されるものではない。したがって、今回の調査結果は、明示的な因果関係を反映したものではなく、所得格差などと狂犬病予防接種の関係を即座に結論付けるものではない。

狂犬病以外のワクチン接種はドッグパークやペットホテル、ペットの保険などで必要となる場合がある。ペットホテルやカフェは都市部に多いことや、それらの利用機会は犬の飼い主同士の交流やドッグコミュニティへの参加を促進すると考えられる。そのため、都市部への居住やドッグコミュニティへの参加経験、犬を家族の一員と認識していることが狂犬病以外のワクチン接種と正に関連していたと考えられる。

犬の市町村への登録は狂犬病予防接種と同時に進行されることが多いため、犬の登録と関連していた飼い主の特徴は、狂犬病予防接種と関連する項目とほぼ一致していると考えられる。

## E. 結論

- 1) 狂犬病感染動物の外国からの侵入経路として、今後もコンテナ迷入動物の対策が必要であることが確認された。
- 2) マウス実験レベルでは曝露後ワクチン接種は接種後7日目には有効な抗体価が上昇していることが確認され、WHO推奨の方法が有効であることが確認された。
- 3) 飼育犬の有効抗体(0.5IU以上)保有率は70%以上であることが確認された。
- 4) 野生動物の死亡要因として狂犬病の検査が推奨されている。しかし、実際は狂犬病以外の感染症として犬ジステンパーウイルスやオースキー病ウイルスでの死亡例が多い。これらと類症鑑別する検査法を導入することによ

り、それ以外の感染症による飼育犬、展示動物、生産動物への影響を軽減することになる。これら3種類を簡単に診断できる診断法の開発が醜状である。LN34 pan-lyssavirus real-time RT-PCR法を改良し、より感度の高いリッサウイルス検出系を作成した。狂犬病および汎リッサウイルス検出系として診断への応用が期待される。

- 5) 現行のRABV-N-mAbを使用した診断では問題なくその他のリッサウイルスを検出できる。ワクチンに関しては狂犬病以外のリッサウイルスに対する防御に関しては不十分であり、新たな対策が必要である。
- 6) 狂犬病に対する危機意識の賦活と実際的な体制整備の強化と持続性のある研修等を提案するために、引き続き、狂犬病の予防対策等に従事する国・自治体・獣医師および関連する大学関係者等から現行の狂犬病研修事業や獣医大学等での狂犬病等動物由来感染症にかかわる獣医公衆衛生の講義・演習・実習等について課題等を含めた意見を共有しながら「体制整備強化に効果的な意識改革」につながる研修等の素案作成と現場での試行を検討準備している。自治体におけるマニュアルの見直しや机上訓練実施の促進に波及することが期待される。また、これと並行して獣医大学と動物看護大学における卒前・卒後の獣医公衆衛生教育と市中臨床獣医師の意識改革が加わると国と自治体の狂犬病体制整備の人材確保と科学的根拠と専門性の強化および初動の要となる獣医臨床と自治体の連携も強化されることが期待される。
- 7) 近年の過疎化などの社会問題は、様々な野生動物の分布・密度に影響をもたらし、野生動物と人間の接触機会の増加につながると懸念されている。また、高齢化が進むことで、多くの感染症に対して高感受性を示す人口の割合が年々増加することも予想される。このような状況より、「One Health」の概念に基づいた、野生動物由来感染症対策が益々重要となっている。同概念に基づき、すでに行政組織改革に踏み切った県もごく一部で存在するものの、国全体としての取り組みは十分とは言えない。今後は、どの都道府県においても、様々な分野の担当者・専門家の組織的・有機的な連携のもと、科学的知見に基づくリスク評価を実施し、具体的な予防対策を立案・実行していくことが望ましい。野生動物を対象とした狂犬病モニタリング体制を整備することで、他の野生動物由来感染症に対する対策の強化にもつながると期待できる。

- 8) 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について検討した。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。
- 9) 飼い主への狂犬病予防接種や集団接種に関する普及啓発の継続と獣医師のかかりつけ勧奨および接種勧奨の関与が求められる。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Amemiya Y, Inoue S, Maeda K, Nishiura H. Epidemiological Associations between Rabies Vaccination and Dog Owner Characteristics. *Vaccines (Basel)*. 2023 Feb 3;11(2):352.
2. 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 Apr 12:e0043823.
3. 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.
4. 前田 健「ペットと感染症」保険の科学 2022. 64(10):664-669
5. 倉井華子、田向健一、前田 健、児玉文宏「見慣れぬ動物由来感染症を診断する」第4回動物から学ぶ人の医療 J-IDEO 2022. 6(5):768-773
6. 前田 健「One Health: 動物の感染症から考える」特集—ワンヘルスの実践と今後の可能性～動物・人・自然環境 (I) 一日獣会誌 75 242～245 (2022)
7. 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*. 2022 Dec. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.209.105489.
8. Kojima I, Onomoto K, Zuo W, Ozawa M, Okuya K, Naitou K, Izumi F, Okajima M, Fujiwara T, Ito N, Yoneyama M, Yamada K, Nishizono A, Sugiyama M, Fujita T, Masatani T. The Amino Acid at Position 95 in the Matrix Protein of Rabies Virus Is Involved in Antiviral Stress Granule Formation in Infected Cells. *J Virol*. 2022 Sep 28;96(18):e0081022.
9. Guzman FD, Iwamoto Y, Saito N, Salva EP, Dimaano EM, Nishizono A, Suzuki M, Oloko O, Ariyoshi K, Smith C, Parry CM, Solante RM. Clinical, epidemiological, and spatial features of human rabies cases in Metro Manila, the Philippines from 2006 to 2015. *PLoS Negl Trop Dis*. 16(7) e0010595-e0010595
10. Yamada K, Nishizono A. In Vivo Bioluminescent Imaging of Rabies Virus Infection and Evaluation of Antiviral Drug. *Methods Mol Biol*. 2022;2524:347-352.
11. Dizon TJR, Saito N, Reñosa MDC, Bravo TA, Silvestre C, Endoma V, Guevarra JR, Quiambao BP, Nishizono A. Experiences in Using KoBo Collect and KoBo Toolbox in a Cross-Sectional Dog Population and Rabies Knowledge and Practices Household Survey in the Philippines. *Stud Health Technol Inform*. 2022 Jun 6;290:1082-1083.
12. Dizon TJR, Saito N, Inobaya M, Tan A, Reñosa MDC, Bravo TA, Endoma V, Silvestre C, Salunga MAO, Lacanilao PMT, 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.
13. 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

### 2. 学会発表

1. 井上雄介、加来義浩、井上聡、野口章、石嶋慧多、黒田雄大、立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza、原田倫子、西野綾乃、前田健「リッサウイルス属のシュードタイプウイルス及び感染性ウイルスを用いた交差反応性の検証」

- 第 6 回獣医微生物学フォーラム、2023 年 3 月 4 日、東京大学中島薫一郎記念ホール
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、井上智、前田健「リバーシジェネティクス法による狂犬病ウイルスの細胞馴化機序の解明」第 6 回獣医微生物学フォーラム、2023 年 3 月 4 日、東京大学中島薫一郎記念ホール
  3. 原田倫子、朴ウンシル、加来義浩、井上雄介、黒田雄大、立本完吾、Virhuez Mendoza Milagros、松鶴彩、井上智、前田健「国産ヒト用狂犬病ワクチンの改良に向けた基礎研究」第 165 回日本獣医学会学術集会、神奈川県相模原市・麻布大学、2022 年 9 月 6 日～8 日
  4. Yano S., Yabuuchi S., Inoue S. One health approach with shelter medicine for rabies control in Japan. Workshop and conference 2022. Chiang Mai model for rabies control and human dog management using one health approach. 3 October, 2022. CMU SteP - Science and Technology Park, Chiang Mai University. Chiang Mai, Thailand.
  5. 雨宮優理、井上智、前田健、西浦博. 狂犬病の予防接種と犬の飼い主の特性に関する関連解析研究. 第 92 回日本衛生学会学術総会. 2023 年 3 月 2 日-4 日, 大田区産業プラザ Pi0. 大田区, 東京都.
  6. Category III-like exposure モデルマウスを用いた狂犬病曝露後治療 (PEP) における抗ウイルス薬 Favipiravir の検討, 君付和範, Sakirul Khan Khan, 貝森峻, 八尋隆明, 齊藤信夫, 山田健太郎, 米納孝, 古田要介, Beatriz P. Quiambao, 西園晃, 九州微生物フォーラム 2022, 2022/9/10, 国内, 口頭.
  7. Evaluation of a real real-time mobile PCR device (PCR1100) for establishing rapid, practical, and sensitive rabies diagnosis in resource -limited areas. Catalino Demetria Demetria, Kazunori Kimitsuki, Mitsutake Kawano, Takaaki Yahiro, Khan Sakirul, Nobuo Saito, Daria Manalo, Maria Yna Joyce Chu, Beatriz Quiambao, Akira Nishizono, 九州微生物フォーラム 2022, 2022/9/10, 国内, 口頭.
  8. Identification of the incubation site of rabies virus and host response in the early stages of infection, 君付和範, 八尋隆明, カーンシャキル, 齊藤信夫, 西園晃. 第 63 回日本熱帯医学会大会/第 26 回日本渡航医学会学術集会, 2022/11/8-9, 国内, ポスター
  9. A nationwide, multisite evaluation of rabies lateral flow devices for post-mortem rabies diagnosis in animals in the Philippines (Preliminary results), Nobuo Saito, Kazunori Kimitsuki, Maria G Lagayan, Jeffrey Cruz, Beatriz P. Quiambao, Kentaro Yamada, Akira Nishizono, 第 63 回日本熱帯医学会大会/第 26 回日本渡航医学会学術集会, 2022/11/8-9, 国内, ポスター
  10. Preliminary results of the introduction of one health rabies rapid response system using onsite diagnosis and an internet-based data share application in the Philippines, Nobuo Saito, Milagros R Mananggit, Beatriz P. Quiambao, Kazunori Kimitsuki, Kentaro Yamada, Yasuhiko Kamiya, Akira Nishizono, 第 63 回日本熱帯医学会大会/第 26 回日本渡航医学会学術集会, 2022/11/8-9, 国内, 口頭
  11. インフルエンサーと作成し SNS で拡散させる狂犬病教育動画 End rabies with FUMIYA について, 齊藤信夫, Timothy Dizon, 君付和範, 神谷保彦, 青木恒憲, Beatriz Quiambao, 西園晃. 第 63 回日本熱帯医学会大会/第 26 回日本渡航医学会学術集会, 2022/11/8-9, 国内, ポスター
  12. ポストコロナのトラベルクリニックにおける狂犬病予防, シンポジウム「グローバル感染症～海外渡航の再開に向けて～」, 西園晃, 第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2022/11/3-5, 国内, 口頭
  13. ワンヘルスの視点からの狂犬病とその予防, シンポジウム 2「ワンヘルスの基礎と実践のフロントランナー」, 西園晃, 第 96 回日本細菌学会総会, 2023/3/16-18, 国内, 口頭
3. 講演会
    1. 前田健、西浦博、伊藤直人、西園晃、井上智「国内の狂犬病対策について」第 63 回日本熱帯医学会大会・第 26 回日本渡航医学会学術集会シンポジウム 2 熱帯医学における One Health、2022 年 10 月 9 日 (日) 別府ビーコンプラザ
    2. 前田健「動物由来感染症を考える: One Health アプローチの重要性」東京理科大学-国立感染症研究所第 4 回感染症勉強会 2023 年 3 月 8 日 Zoom
    3. 前田健「動物由来感染症の蔓延: One Health アプローチの重要性」第 6 回獣医微生物学フォーラム特別講演 2023 年 3 月 4 日東京大学中島

4. 薫一郎記念ホール
  5. 前田 健「動物と楽しく暮らすために知っておきたい動物由来感染症」感染症市民公開講座 知らなかった感染症の「へー、そうなんだ！」2023/1/10 Zoom Webinar
  6. 前田 健「感染症対策における One Health アプローチの重要性」第 69 回日本ウイルス学会 学術集会教育セミナー2 (共催：アドテック株式会社) 令和 4 年 11 月 14 日
  7. 前田 健「動物由来感染症の情報と気を付けるべき対応」ペストコントロールフォーラム 東京都ペストコントロール協会と武蔵野市の共同開催 2022 年 9 月 WEB 開催
  8. 前田 健「新興感染症の現状とその発生要因：One Health approach の重要性」日本バイオセーフティ学会 設立 20 周年記念講演 令和 4 年 9 月 9 日 (金) プリンセスガーデン
  9. 前田 健「動物由来感染症からペットを守り、自分を守る」獣医学術中国地区学会市民公開講座山口グランドホテル令和 4 年 9 月 3 日
  10. 前田 健「人と動物の共通感染症」ワンヘルスママーセミナー飯田高原ボスコ：2022 年 8 月 27 日
  11. Ken Maeda “One Health Approach” The 4th international summer course on sustainability of tropical animal production. 8th July, 2022 (WEB)
  12. 前田 健「日本・アジアにおける動物由来感染症の広がり(経緯や現状の概観)とワンヘルスの観点からの対策・研究にあたっての課題や留意点」第 3 回 IDE ワンヘルス研究会 2022 年 6 月 17 日アジア経済研究所
  13. 前田 健「One Health の時代:基礎研究の蓄積と多分野連携へ」第 9 回筑波大学・東京理科大学合同リトリート 2022 年 5 月 29 日 (日) 東京理科大学 生命医科学研究所ハイブリッド開催 (オンライン開催)
  14. 前田 健「人獣共通感染症」FETP Introductory Course 2022 2022/04/26 会場 感染研(飯田橋オフィス)
  15. Inoue S. One Health approach in rabies control and prevention. Special symposium part II “One Health approach from Asia. Zoonosis and One Health”. 21st Federation of Asian Veterinary Associations (FAVA) Congress / The 40th Annual Veterinary Conference of the Japan Veterinary Medical Association. November 11-13, 2022. Hilton Fukuoka Sea Hawk, Fukuoka, Japan.
  16. 「狂犬病の現状と課題について」伊藤直人、令和 4 年度狂犬病予防に関する市町村担当者等 研修会 (岐阜県)、2023 年 2 月 3 日
  17. 「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  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし