



2019年12月23日放送

「狂犬病ワクチンの現状」

大分大学 微生物学教授 西園 晃

狂犬病について

狂犬病は、狂犬病ウイルス（ラブドウイルス科リッサウイルス属）による致死性の人獣共通感染症で感染症法ではウイルスは3種病原体に分類され、疾患は4類感染症に分類されます。世界中の狂犬病侵淫地域において哺乳動物または野生動物が媒介することによって感染します。感染は主に狂犬病動物の唾液から咬傷を介して感染しますが、例外的に非咬傷例によるものもあります。感染から発症まで長期的で多様な潜伏期間を呈し、平均4-13週で長い場合には数年という例もあります。ウイルスは、咬傷部の末梢神経末端から侵入後、逆行性（求心性）に中枢神経系へ軸索輸送されます。ウイルスは脳内に侵入・増殖後、中枢から遠心性に自律神経、脳神経、末梢神経に沿って全身に拡散します。前駆症状として曝露部位の搔痒感、食欲減退、風邪様症状などがみられます。

代表的な急性期症状として水を飲もうとする、または飲むと咽頭喉頭筋が痙攣し、嚥下不能なため水を怖がるように見える恐水症状や、空気の動きに過敏になる狂風症状、幻覚などが見られますが、典型症状が明らかでなく麻痺のみが進行する麻痺型も10～20%にみられます。症状が進行すると協調運動障害、麻痺、嚥下性肺炎などからほぼ100%は死亡します。

狂犬病について

- 狂犬病ウイルス（ラブドウイルス科リッサウイルス属）による致死性の人獣共通感染症（感染症法 4類感染症、3種病原体）
- 侵淫地域において哺乳動物または野生動物が媒介
- 主に感染動物の唾液から咬傷を介して感染（例外的に非咬傷例あり）
- 咬傷部の末梢神経末端から侵入後、逆行性（求心性）に中枢神経系へ軸索輸送
- 長期的で多様な潜伏期間、平均4-13週、数年という長い場合も
- 脳内で増殖後、中枢から遠心性に自律神経、脳神経、末梢神経に沿って全身に拡散
- 前駆症状として曝露部位の搔痒感、食欲減退、風邪様症状
- 急性期症状として恐水症・狂風症・幻覚、症状の明らかでない麻痺型も10～20%あり
- 協調運動障害、麻痺などから 症状発現後はほぼ100%死亡

狂犬病の疫学

世界中での狂犬病の発生数として、年間 55,000 人前後の死亡数があるといわれ、動物咬傷を受ける咬傷曝露患者は世界中で 2000 万人以上ともいわれます。死亡者の大半は 10 歳以下の小児で、その多くがアジアやアフリカ地域の、都市部から離れた農村地域で報告されています。

ヒトに狂犬病を媒介する原因動物としては、アジア、アフリカでは人間の身の回りにいる動物、特にイヌ、ネコ、サルが主なものであり、欧州、北米・南米では野生動物（コウモリ、キツネ、アライグマ）が中心となります。

狂犬病の疫学

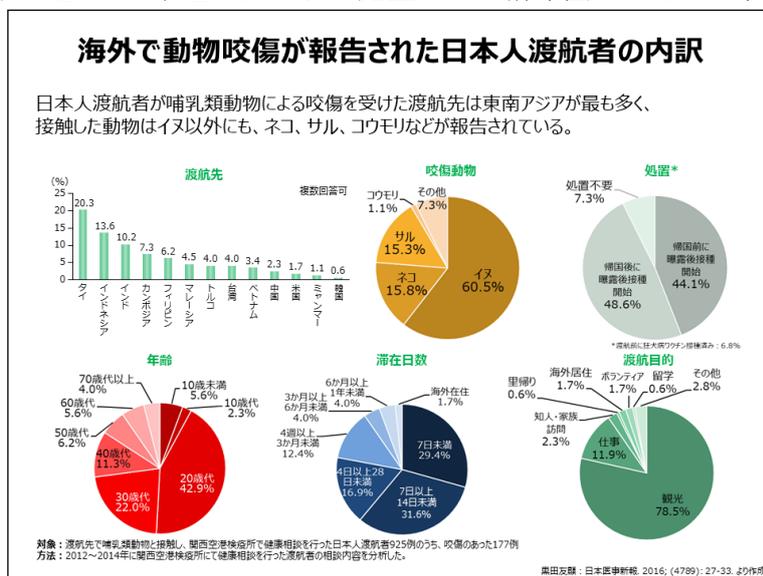
- ▶ 発生数（率）
年間 55,000 人前後の死亡
(咬傷曝露患者は 2000 万人以上ともいわれる)
死亡者の大半は 10 歳以下の小児
- ▶ 地域的分布
99% : アジア (56%), アフリカ (44%)
多くは都市部から離れた農村地域
- ▶ ヒトの狂犬病の原因動物
アジア, アフリカ: イヌ, ネコ, サル
欧州, 北南米: 野生動物 (コウモリ, キツネ, アライグマ)
- ▶ 全ての哺乳動物が狂犬病ウイルスに感受性を有するが、イヌがヒトへ狂犬病を媒介する最も重要な動物
- ▶ わが国は 60 年近く狂犬病清浄国だが、輸入例の報告はあり



全ての哺乳動物が狂犬病ウイルスに感受性を有しますが、なかでもイヌはヒトへ狂犬病を媒介する最も重要な動物です。わが国は 60 年近く狂犬病の清浄国ですが、輸入例の報告はあり、その多くは狂犬病疑い動物に海外で咬まれて、何の処置もしないまま帰国して発症した例です。

海外で動物咬傷が報告された日本人渡航者の内訳

先ほど述べたように、日本は過去 60 年近く狂犬病の発生の無い清浄国であるため、海外での狂犬病感染に対するリスク感が低いのが特徴です。日本人渡航者が海外で咬傷を受けた渡航先としては東南アジアが最も多く報告されています。接触した動物はイヌが最も多く、これ以外にもネコ、サル、コウモリなどが報告されています。曝露後の発症予防処置を現地の病院で行ったものが約半数、帰国後に対応したものが半数でした。



狂犬病の発症予防

狂犬病を発症させないための最大のポイントとして「狂犬病は適切な曝露後治療によ

り発症の予防は可能だが、決して治癒できない病気」であり、そのためには、発症予防の徹底を行うことが肝要です。

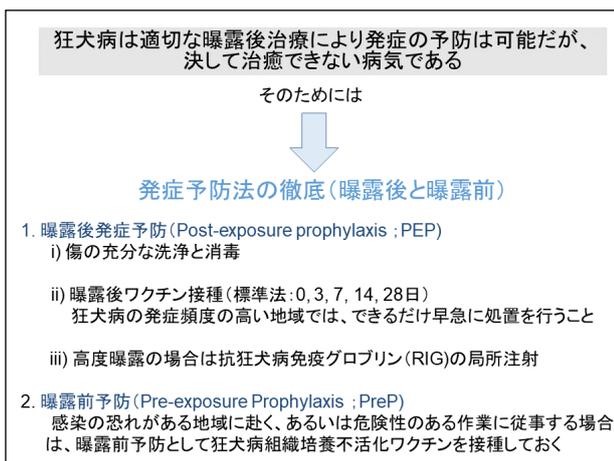
1. 曝露後発症予防 (Post-exposure prophylaxis ; PEP)としては

- i) まず傷の十分な洗浄と消毒
- ii) 曝露後ワクチン接種 (通常では0、3、7、14、28日目の5回を標準とする)
狂犬病の発症頻度の高い地域では、できるだけ早急に処置を行うこと

iii) 高度の咬傷曝露を受けた場合は抗狂犬病免疫グロブリン (RIG)の局所注射

2. 曝露前予防 (Pre-exposure Prophylaxis ; PreP)

感染の恐れがある地域に赴く、あるいは危険性のある作業に従事する場合は、曝露前予防として狂犬病組織培養不活化ワクチンを接種しておくことも必要になることもあります。



WHO 推奨の曝露後接種

WHO では、狂犬病が疑われる動物との接触の程度により、曝露後の処置を3段階(カテゴリー)に分けて設定しています。

カテゴリーI: 曝露なし

- ・ 動物に触れたり、餌を与えた場合
- ・ 傷のない皮膚をなめられた場合
- ・ 露出していた部分を洗浄する。
- ・ ワクチン接種は不要。

カテゴリーII: 素肌を軽く咬まれ、明らかな出血などが見られない場合

- ・ 出血のない小さい引っかき傷や擦り傷などの曝露です。
- ・ 傷口を十分に洗浄・消毒した後、直ちに以下処置を行う。
- ・ 規定回数(後述)の狂犬病ワクチン接種を完了させる。

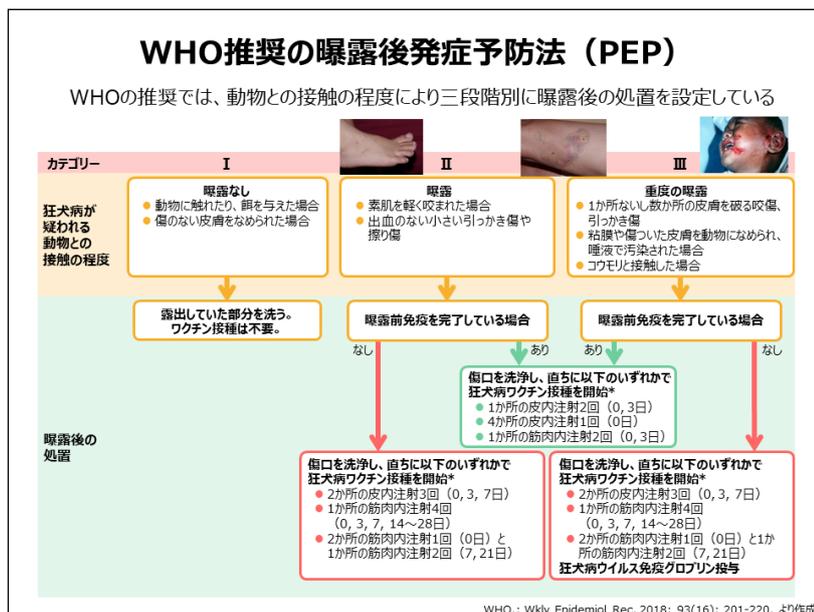
カテゴリーIII: 重度の曝露がある場合

- ・ 1か所ないし数か所の皮膚を破る咬傷、引っかき傷を受けた場合
- ・ 粘膜や傷ついた皮膚を動物になめられ、唾液で汚染された場合
- ・ コウモリと接触した場合
- ・ 傷口を洗浄し、直ちに規定回数(後述)の狂犬病ワクチン接種を完了すると

もに、抗狂犬病免疫グロブリンを傷口周囲に注射します。

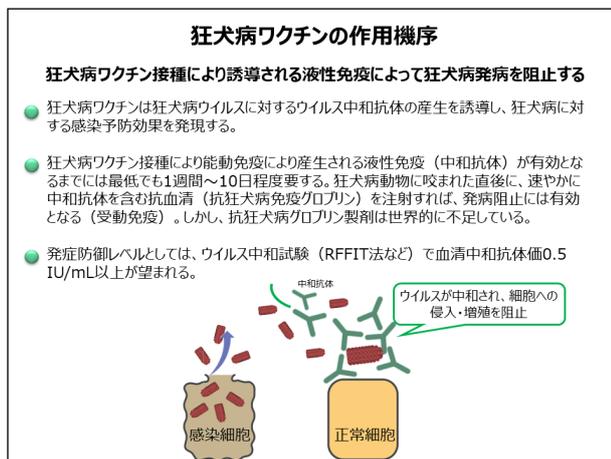
あらかじめ曝露前にワクチンを接種していた場合は、

- ・ 傷口を洗浄し、直ちに規定回数（後述）の狂犬病ワクチン接種を完了します。この場合は抗狂犬病免疫グロブリンの投与は不要となります。



狂犬病ワクチンのメカニズム

狂犬病ワクチンは狂犬病ウイルスに対するウイルス中和抗体の産生を誘導するという液性免疫によって狂犬病に対する発症予防効果を発現します。狂犬病ワクチン接種による液性免疫（中和抗体）が体内に産生されるまでには最低でも1週間～10日程度かかります。このため狂犬病動物に咬まれた直後に、速やかに中和抗体を含む抗血清（抗狂犬病免疫グロブリン）を注射すれば、発病阻止には有効な受動免疫として働きます。しかし、抗狂犬病グロブリン製剤は世界的に不足しているのが現状です。発症防御レベルの指標として、ウイルス中和試験（代表的なものとして迅速蛍光フォーカス抑制試験法（RFFIT法）で血清中和抗体価0.5 IU/mL以上が有効とされています。



曝露後狂犬病ワクチン、グロブリン製剤の標準的投与レジメ

I. 曝露後ワクチン接種レジメ

筋注と皮内注があります。

1. 筋肉内ワクチン接種法としては、ワクチン1バイアル力価が2.5 IU<のWHO承認

ワクチン全量使用を原則とします。方法としては

* WHO 標準接種法 (1-1-1-1-1) (Essen 法)では、0、3、7、14、28 日目に計 5 回接種します。

*米国予防接種推奨委員会 ACIP 推奨 接種法 (1-1-1-1) では、0、3、7、14 日目に計 4 回接種します。

* 2-1-1 法 (Zagreb 法)では、0 日に 2 か所、7、21 日目に 1 か所計 3 回接種します。

2. 皮内ワクチン接種法 (主にアジアの多くの国々で採用されている方法)

* ID 法 (2-2-2-0-2) (Updated タイ赤十字方式)

力価 2.5 IU<の WHO 承認ワクチンを使用し、その 0.1ml を 0、3、7、28 日に 2 か所に皮内接種というものです。

II. 狂犬病免疫グロブリン(カテゴリーIII の受傷に対して) の局所投与

精製ヒト型抗狂犬病免疫グロブリン (20 IU/kg) : 高価で入手困難

多くは精製ウマ型抗狂犬病免疫グロブリン(40 IU/kg) : 局所あるいは全身の副反応の可能性もあります。

狂犬病ワクチン、グロブリン製剤のPEP投与レジメ

I. 曝露後ワクチン接種:
組織培養型ワクチン(2.5 IU<のWHO承認ワクチン,1バイアル全量,筋肉内接種を使用)

1. 筋肉内ワクチン接種法

* WHO 標準接種法 (1-1-1-1-1) (Essen 法): 5 回接種 0, 3, 7, 14, 28 日

* ACIP 推奨 接種法 (1-1-1-1): 4 回接種 0, 3, 7, 14 日

* 2-1-1 法 (Zagreb 法): 3 回接種 0, 7, 21 日目

2. 皮内ワクチン接種法 (2.5 IU<のWHO承認ワクチンを使用)

* ID 法 (2-2-2-0-2) (Updated タイ赤十字方式)
0.1ml, 皮内・2 か所接種を4回 0, 3, 7 and 28 日 :

II. 狂犬病免疫グロブリン(カテゴリーIIIの受傷に対して)の局所投与

精製ヒト型狂犬病免疫グロブリン(20 IU/kg): 高価で入手困難

精製ウマ型狂犬病免疫グロブリン(40 IU/kg): 副反応の可能性

曝露前ワクチン接種

狂犬病感染を未然に防ぐには、あらかじめ曝露前にワクチン接種で免疫を獲得させることが必要になる場合もあります。曝露前ワクチン接種を行うべき、または推奨される者として以下の者らが挙げられます。

- ・ 狂犬病の高侵淫地域に長期に滞在する人
- ・ 獣医師や動物管理官など動物と接触する機会の多い人
- ・ 奥地・秘境などへの渡航で、医療機関へのアクセスが悪い地域に渡航する人
- ・ 狂犬病流行地に住んでいる、もしくは旅行する小児
- ・ 曝露前接種 (PrEP) が完了している人でも、狂犬病ウイルスに曝露した場合に医療処置は必要です。ただし、曝露後接種 (PEP) 後は抗体価が急速に上昇すると考えられます。
- ・ PrEP が完了している人は、PrEP を受けていない人と比べて曝露後ワクチンの回数を減らすことができます。また RIG の投与は不要です。

- PrEP は直ちに PEP を受けられない人、滞在先や仕事上、継続的もしくは常に狂犬病ウイルスのリスクにさらされている人に対して、部分免疫を付与することができます。

PrEP の接種法としては、力価 2.5 IU の WHO 承認ワクチンを使用し全量 0、7、21 または 28 日に筋肉内接種する方法が一般的です。

曝露前接種 (Pre-Exposure Prophylaxis : PrEP) の意義

狂犬病を未然に防ぐには、曝露前接種で免疫を獲得することも大切である

- 曝露前接種 (PrEP) が完了している人でも、狂犬病ウイルスに曝露した場合に医療処置は必要だが、抗狂犬病ウイルス抗体により保護される。また、曝露後接種 (PEP) 後は抗体価が急速に上昇する。
- あらかじめ PrEP が完了している場合は、PEP 回数を減らすことができ、抗狂犬病免疫グロブリンの投与は不要となる。
- PrEP は直ちに PEP を受けられない人、滞在先や仕事上、継続的もしくは常に狂犬病ウイルスのリスクにさらされている、もしくは多くの狂犬病リスクにさらされている人に対して、防御免疫を付与する。

具体的に曝露前接種が推奨される対象者：

- 1か月以上の長期滞在者
- 動物と接触する機会が多い人
- 奥地・秘境などへの渡航ですぐに医療機関にかかることができない人
- 狂犬病流行地に住んでいるもしくは旅行する小児

● 曝露前免疫

0日目 7日目 21日目

ラビキュール 1.0mL 筋肉内注射

0日目 7日目 28日目

ラビキュール 1.0mL 筋肉内注射

または