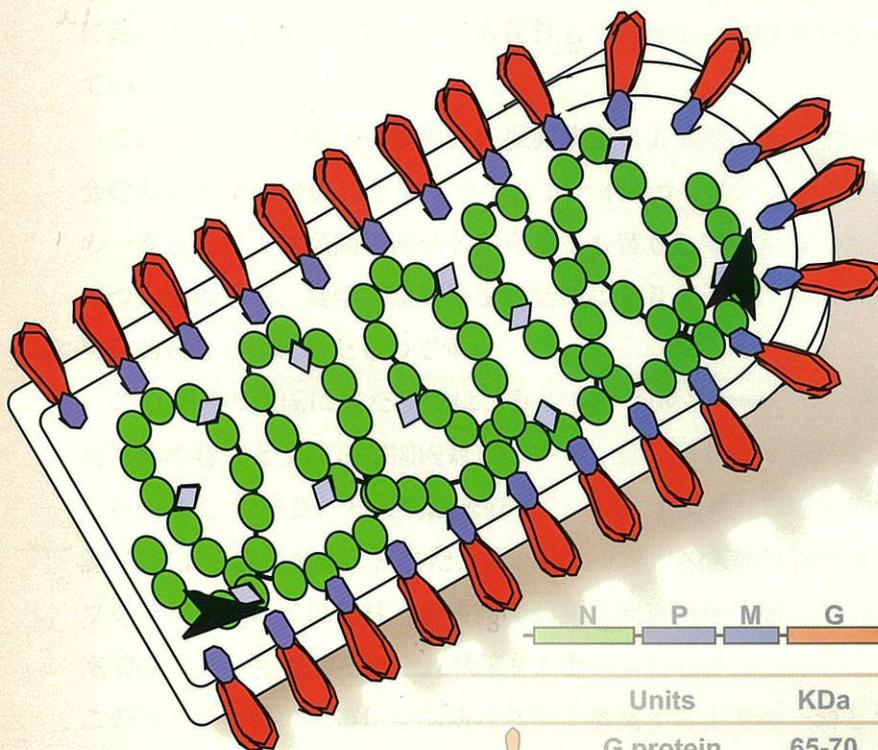


Rabies

狂犬病



狂犬病ウイルスの構造

	Units	KDa	Amino acids	molecules
	G protein	65-70	524	1,800
	M protein	24-25	202	1,650
	L protein	180	2,109	20-150
	P protein	38-41	297	950
	N protein	57	450	1,750
	Genome RNA	4,600	(cf. Genome size: 12 kb)	1

発刊にあたって

狂犬病は昭和33年（1958年）以降、動物での発生はありませんが、人と動物に共通する危険度の高い伝染病であることから狂犬病予防法や家畜伝染病予防法において重要度の高い伝染病として指定されております。特に平成18年11月には海外でイヌに咬まれた帰国者が国内で2例発症しました。本病は、アジア地域は勿論、世界各国で狂犬病が発生し、清浄国は日本をはじめごく限られた地域であります。このような国際交流の進展の中で、本病は今後とも家畜衛生上においても公衆衛生上においても注目していかねばならない伝染病となっています。

この冊子は、日本中央競馬会の振興基金による財団法人全国競馬・畜産振興会の助成事業の平成19年度「ウエストナイルウイルス感染症等特別対策事業」の一環として、獣医師等関係者が今後とも留意していかねばならない本病についての病因、疫学、診断等を総括的にとりまとめ、本病に係る知識の普及を目的として作成したものです。

この冊子の作成に当たっては、狂犬病ウイルスの病原学、感染経路、検査、病原体の特性と予防及び国内対策については、国立感染症研究所獣医科学部第二室の井上 智室長、狂犬病臨床研究会 佐藤 克会長及び厚生労働省結核感染症課 梅田浩史課長補佐に、また、我が国の犬等の輸入検疫制度及び動物用狂犬病ワクチンについては農林水産省動物医薬品検査所検査第一部ウイルス製剤検査室 衛藤真理子室長にそれぞれ執筆をお願いいたしました。

この冊子が今後の家畜伝染病防疫体制を構築する上での一助となることを願っております。

平成20年3月

社団法人 全国家畜畜産物衛生指導協会会長
瀧口 次郎

目次

はじめに

1. アジアの狂犬病と疫学	3
2. 狂犬病ウイルス	8
1) ウイルスの分類	8
2) ウイルスの構造	9
3) ウイルスの増殖	10
3. 感受性動物	11
4. 感染経路	12
5. 検査	12
6. 病原体の特性と感染の予防	14
1) 病原体の特性、BSL	14
2) 実験室のハザードと予想されるリスク	14
3) 感染の予防（消毒・滅菌法）	14
7. 狂犬病の国内対策	15
8. 我が国の犬等の輸入検疫制度	18
9. 我が国の動物用狂犬病ワクチンの現状	22
おわりに	26
参考資料	

狂犬病とは

はじめに

狂犬病は、急性、進行性、致死性の脳炎を特徴とし、いったん発症すると100%死亡する治療法のない重篤な疾病である。

平成18年（2006）11月に、ヒトの輸入狂犬病が京都と横浜で続けて2例発生した。これは、昭和45年（1970）にネパールでイヌに咬まれた青年が帰国後に狂犬病を発症して死亡してから実に36年ぶりの症例である。京都と横浜で発生したヒトの狂犬病はいずれもフィリピン滞在中に狂犬病の飼いイヌに咬まれたことが原因であり、咬傷後に暴露後の予防的ワクチン接種（PEP: postexposure prophylaxis）が速やかに行われていたならば発症は予防できたものと考えられる。

海外に出かける際には渡航地の狂犬病事情をよく知って、飼い主の明らかでないイヌ、ネコ等のペットや野生の動物には特に注意して気軽に接触しないことが大切である。万が一渡航先で狂犬病の疑われるイヌ等に咬まれた場合にはできるだけ早く最寄りの医療機関で適切な処置を受けるべきである。

臨床症状： ヒトの狂犬病では、主に狂犬病に罹患した動物の咬傷が原因であり、狂犬病を発症したヒトは間欠的な不安感による精神的動揺を示して半数は咽頭喉頭筋群の痙攣による嚥下障害がおこる（麻痺症状が主体の例もある）。ヒトでは恐水症や恐風症などの症状を示すのが特徴であるが、動物の狂犬病では恐水症は見られない。ちなみにイヌの狂犬病では初期には発熱、食欲不振、咬傷部の搔痒、不安行動などがみられ、その後、音や光に対する過敏反応、攻撃性の亢進、無目的徘徊、咬筋や嚥下筋の麻痺による開口や流涎の他、嗄声および麻痺症状等が見られる。（写真1～4）

〈狂犬病の疑われたイヌの臨床判断のために〉

- －発生国との共同研究による知見の蓄積とその活用（写真1）
- －わが国の発生記録に関する資料の復刻とその活用（写真2）
- －ヒトと動物の狂犬病（写真3）



(写真1)



(写真2)



(写真3)

1995年南アフリカ共和国制作
日本語版翻訳・監修高山直秀
(東京都立駒込病院)

(写真4)

タイで麻痺型狂犬病と診断されたイヌの臨床経過 写真1のCD-ROMより



〈発症4日目〉

- うろうろして身の置き場のない様子
- 眼瞼下垂
- 口腔内乾燥
- 汚く（暗赤色）完全に麻痺した舌
- 下垂した下顎
- 後躯の不全麻痺



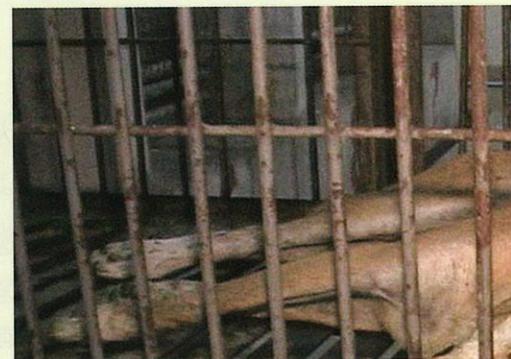
〈発症5日目（午前）〉

- 誘発に対する攻撃
- 後躯の不全麻痺の進行
- 暗黒色の舌
- 下顎の下垂及び麻痺
- 床を掘る動作



〈発症5日目（午後）〉

- 協調運動障害の顕著化
- 音・光・風の刺激に対する反応
- さらなる麻痺の進行
- 嘔吐
- 横臥・衰弱



〈発症6日目（午前）〉

- 午前10時
- 死亡が確認された

確定診断

- 蛍光抗体法で狂犬病と診断

狂犬病が疑われるイヌ等から咬傷を受けたヒトの処置：

WHO（狂犬病治療的予防接種指針、1992年）の指示に従う。(1) 咬傷後直ちに傷口を流水と石鹼で十分に洗浄する。(2) 70%エタノールもしくはポピドンヨード液で消毒する。(3) 「組織培養不活化狂犬病ワクチン」を初回接種日を0日として、0、3、7、14、30日の5回接種する（場合により90日に6回目の注射をする）。(4) 必要に応じてヒト狂犬病免疫グロブリンを咬傷部位周囲に注射する（狂犬病ワクチン接種歴がある場合には免疫グロブリンの注射は行わない）。

海外では狂犬病発生国でイヌに咬まれた帰国者、ペットを連れた海外旅行者、発生国からの輸入動物、検疫されない侵入動物による輸入狂犬病がしばしば報告されている。海外から国内に持ち込まれるもしくは侵入する全ての哺乳類を正確に把握して適正な管理下に置くことは容易でない。犬等の輸入検疫や輸入動物の届出制度等による狂犬病の侵入リスク低減を効果的に行うためには、市民や動物の輸出入関係者の狂犬病に関する正しい理解とリスクに対する啓発が大切と考えられる。

1. アジアの狂犬病と疫学

WHOは年間5万5000人が狂犬病で死亡しており、その56%がアジア諸国で発生していると報告している(図1)。その殆どが地方都市や辺境地での発生である。2億5000万人が狂犬病ウイルス感染にさらされており、約800万人がPEPを受けているとされる。特に、アジアにおいては患者の95%以上がイヌからの咬傷により感染を受けており、15才以下の子供が30~50%を占めている。ちなみに、アジア、アフリカにおける毎年の狂犬病対策費は、約5億8千万ドル(約700億円)と言われている。

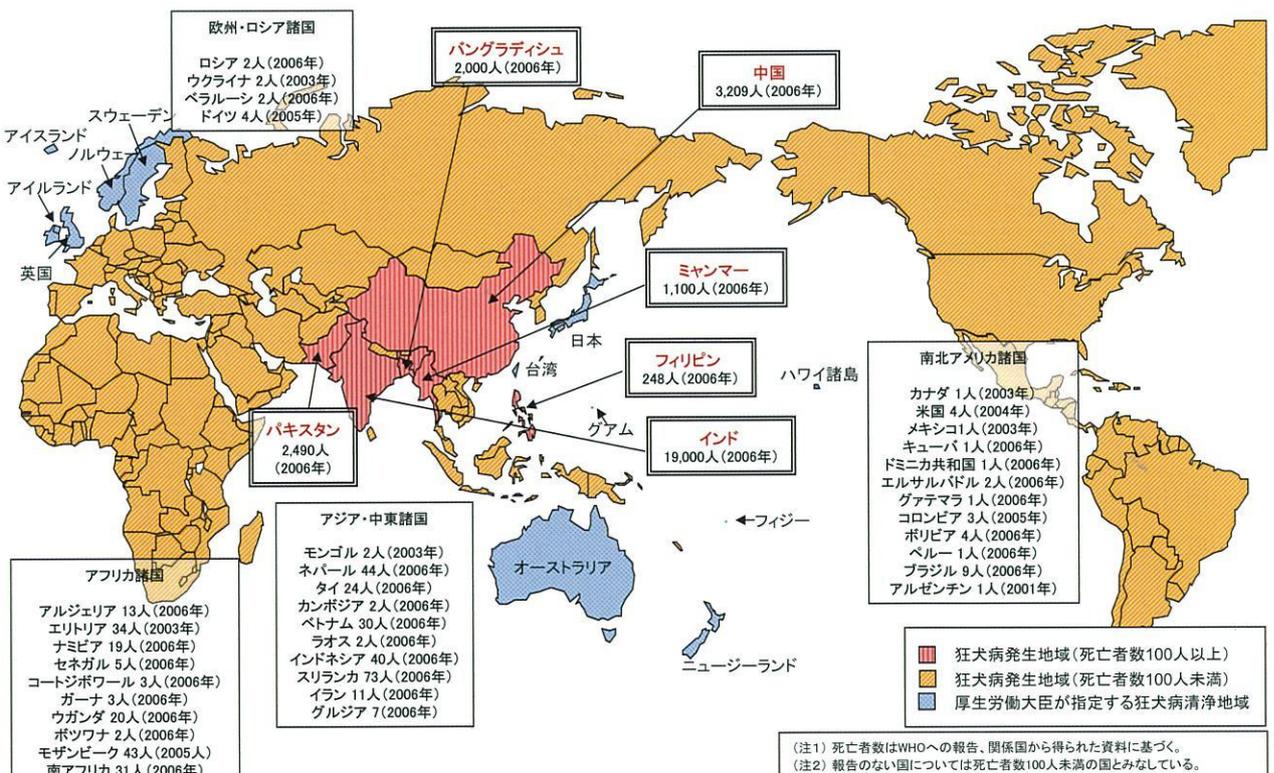


図1. 狂犬病の発生状況

欧米の先進国においては、ヒトも動物も安全で有効なワクチンの普及により年間のヒトの狂犬病の発生数が僅かとなり、患者のほとんどは狂犬病が高度に流行しているアジア・アフリカ諸国で感染して帰国後に発症した輸入狂犬病症例である。中国、インド、インドネシア、フィリピン、スリランカ、タイ、ベトナムの7カ国は、毎年Asian Rabies Expert Bureau (AREB) 会議を開き、各国の状況を報告して今後の課題と対策について検討している。2005年7月に上海で開催された会議によると2004年における10万人あたりの狂犬病発生率は、タイの0.03人からインドの2~3人とアジア諸国間で大きく異なる。インドは、その人口を考えれば間違いなく世界最大の狂犬病発生国である。以下、中国の2651人、フィリピンの248人、インドネシア99人、スリランカ97人、ベトナム81人、タイ19人となっている。中国では減少傾向にあったものが、1998年来、急激に増加傾向にあり、ここ数年感染症による死亡者の1位2位を争う数になっている（表1）。

表1. アジア諸国の狂犬病死亡者と暴露後ワクチン治療の推定数（2004年） (単位：人)

	人口 (x100万)	10万人 当り	死亡数	暴露後治療
中国	1,306	0.20	2,651	2,500,000
インド	1,027	2-3	20,000	2,300,000
インドネシア	219	0.05	99	6,770
フィリピン	84	0.29	248	55,301
スリランカ	20	0.48	97	200,000
タイ	63	0.03	19	351,535
ベトナム	82	0.10	81	615,000

Asian Rabies Expert Bureau (AREB) Meeting Report
Vaccine 24: 3045-3049 (2006)

各々の国における狂犬病の発生状況は、各国の地理的条件、文化的背景、経済状況、政治体制による国家対策の違い等を含めた複雑な要因が考えられるが、流行を抑えられない原因として、国民の狂犬病に対する知識の欠如、イヌの飼育形態の複雑さ（個人所有の飼い犬というより、コミュニティの中で飼われている）、公衆衛生対策における優先順位が低いこと、国家の財政上の問題によるイヌに対する狂犬病対策の遅れ、イヌの頭数の制限の困難とワクチン生産供給体制の不備等が上げられる。また、自国で組織培養ワクチンの生産を行っている国は少なく（中国、インド）、輸入品に頼っている。輸入組織培養ワクチンは非常に高価であり、未だ脳由来ワクチンの接種を受けざるをえない人々が多数いる。

各国における狂犬病の状況を以下に概説する。

フィリピン：人口10万当たり1～2人のヒトが狂犬病で死亡しており、西太平洋地域では中国について2番目に多い国である。フィリピン保健省国立疾病予防管理センターでは、ヒトの狂犬病ワクチンの管理、学童への教育プログラム、住民啓発活動、農業省の畜産局との協働によるワクチンキャンペーンなどによる狂犬病の予防活動を行っている。また、狂犬病は、国の法定伝染病の一つとして国のサーベイランスシステムで監視もされている。

フィリピン全土で狂犬病患者が報告されており、1999年に391例、2001年以降は250～300例と明らかな減少傾向になく、地域差も認められない。動物による咬傷発生率は、年間に人口10万当たり200から800人と報告されており、サンラサロ病院の狂犬病患者のデータによると咬傷動物は98%がイヌで2%がネコとなっている。フィリピンでは全国に100カ所以上のAnimal Biting Center（動物咬傷センター）が設置されており、そこで治療とともに狂犬病に関する住民への教育などを行っている。

中国：2006年に2,546人が狂犬病で死亡している。狂犬病増加の原因として、近年の飼いイヌの増加、低いイヌの予防接種率、狂犬病の知識の不足、診療体制、ワクチン抗血清不足等が挙げられている。全国の23省、自治区、直轄市でヒトの狂犬病報告があり、貴州省（481例）、広西省（480例）、湖南省（379例）、広東省（306例）、湖北省（184例）の5省のみで1,830例、全国の7割強を占めている。農民が全体の63%、次いで学生17%であり85～96%がイヌ咬傷を原因とし、うち、ほぼ6割が咬傷後無処置（2003～2004年の広西の721発病例を対象とした調査では、適時に傷口の無洗浄が68%、無消毒が89%）、ワクチン接種率は75%（広西）、31～35%（貴州、山東）から17%程度（湖南、安徽）、抗血清注射は湖南の17%を除き0～1.7%と報告されている。狂犬病は大都市でも増えており、在中国日本大使館は、在中日本人が少なくないことから、2006年11月に、「狂犬病について—ペット・野生動物に咬まれたら、症状が無くても直ちに医療機関へ」という警告を出している。北京市内ではイヌの咬傷により2006年1月から10月までに11万人が狂犬病指定病院で予防接種を受けたと言われている。

タイ：1987年のヒトの狂犬病発生数は200人以上であったが、イヌの対策（野良イヌの捕獲、イヌの繁殖制限、ワクチン接種）が進み、イヌでの狂犬病発生数減少に相関して人での発生が減少している。狂犬病の感染が疑われるヒトへのPEPを積極的に行

い、近年はヒトでの発生が非常に減少してバンコクでは狂犬病患者が年間1人であるかでないかである。

マレーシア：マレー半島では野良イヌの駆除とペットのワクチン接種対策が行われた結果、近年、ヒトの狂犬病の発生はみられていない、しかしながら、野良イヌでの狂犬病はまだ制圧されていない。

韓国：イヌへの狂犬病ワクチン接種と野良イヌの駆除により、1984年に制圧に成功した。しかし、1993年に38度線非武装地帯（DMZ）付近で、狂犬病に罹患したイヌの狂犬病が咬傷事故とともに報告され、これ以降、北朝鮮との国境沿いに狂犬病の流行が拡大して現在に至っている。流行の原因は、国境を越えてDMZから侵入する狂犬病に罹患したタヌキが原因とされている。残念なことに1998年にはヒトが狂犬病で亡くなり、2003年までに7名が死亡していると聞く。現在、韓国では、イヌ、ネコ、家畜に対するワクチン接種と野良犬、野良猫の駆除、これに加えて、流行の原因動物であるタヌキに対する対策としてタヌキの狂犬病流行地域に経口型の狂犬病ワクチンを散布して流行の拡大阻止が行われている。しかしながら、未だ狂犬病の制圧はできていない。

インド：届出伝染病でないため正確な実数は不明である。1995年の報告から2004年の報告まで毎年2万から3万人死亡としか把握されていない。実数は4から5倍以上と推測されている。2004年には230万人がPEPを受けており、その25%の人はセンプル型ワクチン（ヤギ脳由来不活化ワクチン）を使用している。狂犬病患者の79%がPEPを受けずに亡くなっているという報告もあるが、政府は、外国企業によるインド国内での組織培養ワクチン生産を行って、その廃止を予定している。

インドネシア：スマトラ、カリマンタン、ジャワ、スラウェシ、フローレンス島など大きな島と数多くの小さな島からなり、各々の島によって狂犬病の状況は異なる。キリスト教徒の多いスラウェシ島で発生が多く、イスラム教徒の多いスマトラ島で発生が少ない。いくつかの島では狂犬病が発生していないと言われているが実態は明らかでない。

ベトナム：1995年頃は400人が狂犬病で死亡しており、35万人がPEPを受けていたが、2004年には81人が狂犬病で死亡して61万人がPEPを受けている。PEP接種者

の90%程度が自国生産の乳のみマウスの脳ワクチンを使用している。近年は、中国から組織培養ワクチン輸入や組織培養ワクチンの自国生産計画が進められている。

スリランカ：1973年のヒト発生377件から徐々に減少し、1993年には98件になった。その後若干の増減がみられたが、2004年の報告では97件と年間100件程度の発症数が続いている。死亡者の70%がPEPを受けていないと言われている。ヒトは、その殆どがイヌからの感染であり、ヒトに感染をもたらしたイヌの64%は野良イヌである。1995年に脳組織由来ワクチンの使用は廃止され、現在では組織培養ワクチンを使用するようになっている。ちなみに、2004年にはPEPを行ったヒトは20万人と報告されている。

パキスタン：毎年2,000～2,500人の発生がある。1995年のデータのよると、8万1,800人が暴露後治療を受け、その80%がサンプル型（羊脳）ワクチン、20%が組織培養ワクチンを受けている。羊脳ワクチンの製造には問題があり、現在製造が止まっている。

バングラデシュ：年間1,550人から2,000人の患者が発生していると推測されているが、正確な統計は集められていない。6万人がPEPを受けている。その95%がイヌからの咬傷による。200～300万頭のイヌがおり、その90%以上が野良イヌと推定されている。1996年には、70万ドーズのサンプル型ワクチンを製造し、4万ドーズの組織培養ワクチンを輸入したと報告されている。

ネパール：1990年代前半は毎年210人以上のヒト発生数が報告されていたが、2003年には44人が狂犬病で死亡したと報告されている。組織培養ワクチンを海外から輸入しており、殆どの方が脳組織由来ワクチンを接種している。

カンボジア：届出伝染病でないため、その実数は明らかでない。1996年の報告によると年間6,000人～7,000人がPEPを受けている。その99%はイヌからの咬傷による。ワクチンはベトナムからの乳のみマウス脳由来ワクチンを輸入している。

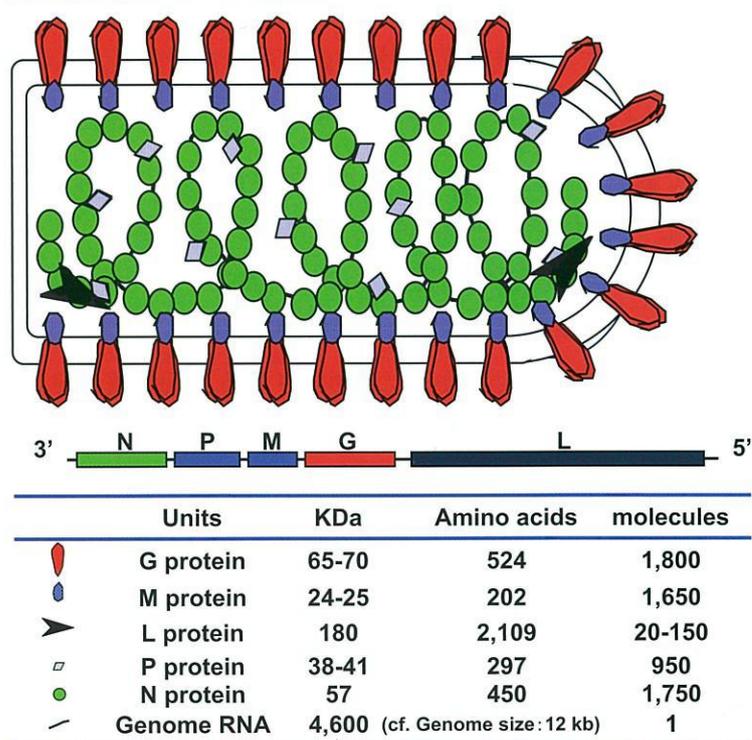
ミャンマー：狂犬病は、届出伝染病となっているが、ヒト発生数、ワクチン接種の報告は不完全で実数は明らかでない。2003年は1,100人の発生があったと報告されている。

まだ未分類である。また、東南アジアではリッサウイルスが分離された報告はないが、リッサウイルスに対する中和抗体を保有していたコウモリの報告がある。我が国では、狂犬病ウイルス以外のリッサウイルス（nonrabies lyssaviruses）いわゆる狂犬病類似ウイルス（rabies-related viruses）による感染症を古典的狂犬病と区別するためにリッサウイルス感染症と呼んでいる。

2) ウイルスの構造 (図2)

狂犬病ウイルスは、「弾丸」様の形態をとる直径75-80nm、全長180-200nmの大きなRNA型ウイルスであり、(-)鎖の1本鎖RNAをゲノム（核酸）にもつ。ウイルスの成熟粒子はゲノムRNAと少なくとも5つのウイルス蛋白から構成されており、構造的にヌクレオカプシド（nucleocapsid）とエンベロープ（envelope、外被）に区別できる。ゲノムRNAはN蛋白と強く結合して螺旋構造をとり、これにL蛋白とP（NS）蛋白が加わってヌクレオカプシドを構成している。L蛋白はRNA依存性のRNAポリメラーゼであり、RNAの産生、mRNAの5'端キャップ化（capping）と3'端ポリA鎖（poly（A）tail）付加、N蛋白とP蛋白のリン酸化に必要である。P蛋白はL蛋白の活性制御に働くと考えられている。ウイルス粒子表面にスパイクとして突出するG蛋白は脂質膜とともにエンベロープを形成してヌクレオカプシドを被包している。M蛋白はG蛋白とN蛋白に結合することによってエンベロープとヌクレオカプシドをつないでいる。

図2. 狂犬病ウイルスの構造



3) ウイルスの増殖

侵入：宿主 (host) に侵入したウイルスはG蛋白を利用して感染細胞に吸着 (adsorption) する。ウイルス粒子が細胞膜表面のカベオラ (caveolae) にあるコーティット・ピット (coated pits) に結合することが形態学的に観察されている。また、末梢の細胞ではG蛋白がアセチルコリンレセプター (AChR) に結合することが報告されている。膜に結合したウイルスは、ピノサイトーシス (pinocytosis) によりエンドソーム (endosome) に包まれた形で細胞内に侵入 (penetration) する。エンドソームがリソソーム (lysosome) と融合してpHが低下するとウイルスはエンドソーム膜と融合 (fusion) して脱核 (uncoating) する。

複製：ヌクレオカプシドが脱核により細胞質 (cytoplasm) に入ると、ポリメラーゼ (L蛋白) によりウイルスを構成している蛋白の転写が始まる。ポリメラーゼは、ゲノムRNAの3'端にコードされているリーダーRNA (57-58塩基) を最初に読み出し、順次5つのmRNA (N、P、M、G、L遺伝子) を転写していく。転写されたN、P、M、L遺伝子のmRNAは、細胞質内に遊離しているリボソームで蛋白に翻訳 (translation) され、一方、G遺伝子のmRNAは粗面小胞体のリボソームで翻訳される。細胞質に蓄積したウイルス蛋白は、マトリックス (matrix) を形成するが、この領域は狂犬病診断に特徴的なネグリ小体 (Negri bodies) に一致するといわれている。ゲノムRNAの複製 (replication) は十分量のN蛋白がmRNAから翻訳された後に開始される。ポリメラーゼ (L蛋白) は、(-) 鎖の親ゲノムから (+) 鎖ゲノムを複製すると引き続き (+) 鎖のゲノムから (-) 鎖ゲノム (子ゲノム) を複製する。N蛋白は、ゲノム複製時に結合してゲノムを分解酵素から保護する。N蛋白に被われた子ゲノムは、L蛋白、P蛋白とともにヌクレオカプシドをつくり、これにM蛋白が結合して螺旋構造を形成する。

出芽：粗面小胞体で翻訳されたG蛋白は、小胞体膜や細胞膜を貫通して膜蛋白となりN末端側 (膜の外側、小胞体では腔の内面側) のアミノ酸に糖鎖 (グリコシル基) が付加される。G蛋白のC末端側 (細胞質側) にはM蛋白と親和性の高い部位があり、G蛋白の集合した膜にヌクレオカプシドのM蛋白が裏打されてエンベロープに被われたヌクレオカプシド (成熟ウイルス粒子) が形成される。細胞膜からエンベロープを獲得した成熟ウイルス粒子は、直接細胞外に出芽 (budding) する。小胞体腔内に形成された成熟ウイルス粒子は、ゴルジ装置 (Golgi apparatus) を経由して胞体に包まれたまま細胞膜に移動して細胞外に出芽する。

宿主の免疫応答：すべてのウイルス蛋白に抗原性がみられるが、感染防御に対して全く同じ役割をはたしているわけではない。狂犬病に対する感染防御抗原としてはウイルスに対する強い中和抗体産生能力をもつG蛋白が重要である。この中和抗体により

細胞外のウイルスの感染と細胞間でのウイルスの伝搬が抑制・阻止される。G蛋白表面には中和抗体を誘導するB細胞エピトープがあるが、これ以外にもT細胞が認識するエピトープが複数明らかにされている。B細胞エピトープであるサイトIII (site III) はウイルスの病原性にも関与しており、その333位のアミノ酸がアルギニンからグルタミンやイソロイシンに置換されると成熟マウスに対する病原性を失う。N蛋白とP蛋白には複数の抗原認識部位があり、そのいくつかはヘルパーT細胞 (helper T cells) や細胞障害性T細胞 (cytotoxic T cells) のエピトープであることが明らかにされている。また、N蛋白がVβ8の抗原性をもつT細胞レセプター (TCR) にMHC拘束なしに結合するスーパー抗原 (superantigen) であることも報告されている。M蛋白には、アミノ酸の1位から72位に主要な抗原認識部位がある。

3. 感受性動物

狂犬病ウイルスは、すべての温血動物に感染可能でありイヌ、ネコ、ウシ、ウマなどの家畜や自然界ではキツネ、オオカミ、ジャッカル、アライグマ、スカンク、マンゲースなどが感受性動物として知られている。現在、ヨーロッパにおける狂犬病ウイルスの媒介動物は、主にアカキツネであり、北アメリカはアライグマとスカンクである。一方、アジア、アフリカ、ラテンアメリカなどの発展途上国では、野生動物よりもイヌが重要な媒介動物として依然猛威をふるっている。狂犬病の流行を媒介している主な野生動物種について表3に示した。狂犬病ウイルス以外のリッサウイルス (狂犬病類似ウイルス) は、主に食虫あるいは食果コウモリ間で感染環が維持されているが、陸生動物からの分離は報告があまりない。

表3. 狂犬病の流行を媒介している主な野生動物

地域	動物種	国名
アジア	オオカミ	イラン、イラク、アフガニスタン
アフリカ	セグロジャッカル キイロマンゲース オオミミギツネ	アフリカ南部
ヨーロッパ	アカギツネ ホッキョクギツネ タヌキ オオカミ	東ヨーロッパ ロシア北部 ポーランド、バルト海沿岸、ロシア ロシア
南北アメリカ	ホッキョクギツネ キタアメリカキツネ ハイイロギツネ コヨーテ	北アメリカ各地 (カナダ、アラスカ、ニューイングランド地方、 アリゾナ、テキサス)
	シマスカンク アライグマ 食虫コウモリ 吸血コウモリ マンゲース属	カナダ中部、アメリカ中部、カリフォルニア アメリカ合衆国東海岸諸州 アメリカ合衆国、南アメリカ テキサス南部、メキシコ、中央・南アメリカ、トリニダードトバゴ プエルトリコ、グラナダ、キューバ、ドミニカ

4. 感染経路

通常、ヒトは、狂犬病ウイルスに感染した動物に咬まれて狂犬病に感染するが、これ以外に傷口や粘膜面を感染動物になめられたりウイルスを含む噴霧を吸い込んで嗅神経から感染することがある。狂犬病ウイルスは向神経性であり、咬傷のみられる末梢筋肉組織から神経行性に中枢神経に侵入する。神経細胞に感染したウイルスは軸索流動を利用して軸索内を移動する。筋肉組織や末梢神経内のウイルスは進行が遅く、狂犬病の長い潜伏期（通常1-3ヶ月、長い例で6年）を反映していると考えられている。しかし、感染後症状を呈してから死に至るまでに1週間を必要とせず、脊髄から脳、脳内でのウイルス感染と病変の拡大は非常に速やかである。中枢神経では、最初に脳幹が感染して視床、大脳皮質へと病巣が広がる。神経細胞内で増殖したウイルスは、感染の後期に神経を經由して網膜、角膜、だ液腺、筋肉、皮膚などの神経細胞へ伝達していく。だ液腺ではウイルスの増殖がおこり動物間やヒトへの伝播・感染の原因となる。

5. 検査

狂犬病を臨床症状から診断することは容易でなく、他の神経症状を有する疾患との鑑別が必要となる。また、感染から発症までの潜伏期間が数週間から数年（平均1カ月）におよび、この期間内はウイルスを検出することは困難であり血中の抗ウイルス抗体も検出されない。したがって、狂犬病の検査は、発症したヒトおよび動物の神経系組織の剖検・生検材料を用いて行うことになる。ヒトが狂犬病の疑いのある動物に咬傷を受けた場合は速やかにPEPの開始を行い、検査によりヒトを咬んだ動物が狂犬病陰性と診断された場合にPEPの継続の中止が可能となる。

ヒトの狂犬病検査

生前：現在、狂犬病ウイルスに感染してから発症までの潜伏期間内に生前診断を行うことは困難である。従って、狂犬病の検査では発症以後にウイルスの抗原、遺伝子および血中の抗ウイルス抗体を検出することになる。しかしながら、PEPを行った患者ではワクチン接種による血清中抗体価の上昇があり血中や脳脊髄液中の抗体検出は診断的価値が低い。

死後：患者に狂犬病が強く疑われた場合には、剖検後にウイルスの抗原および遺伝子の検出が行われる。

動物の狂犬病検査

狂犬病が疑われるイヌやネコに咬傷を受けた場合には、10日から2週間以上の観察を行ない、観察期間内に死亡した場合や狂犬病の症状が見られた場合に速やかに致死処分を行って中枢神経組織について狂犬病検査を行う（写真5）。狂犬病検査はウイルスの検出率が最も高い脳の脳幹、小脳、海馬についてそれぞれ行う（写真6）。動物の狂犬病検査は、咬傷やウイルス暴露を受けたヒトへのPEP（治療的予防接種）の判断や他のリスク動物に対する初期対応（対策）を迅速かつ適切に行なうために重要である。

写真5. 狂犬病の検査には解剖が必要です

・解剖



・ウイルス検査

- ・関係者は、事前に狂犬病ワクチンの接種をしておく
- ・緊急時の狂犬病暴露後ワクチン接種を可能にしておく
 - (1) 連絡網。
 - (2) ワクチン接種を行う医療機関の確保

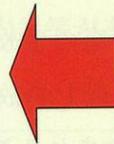
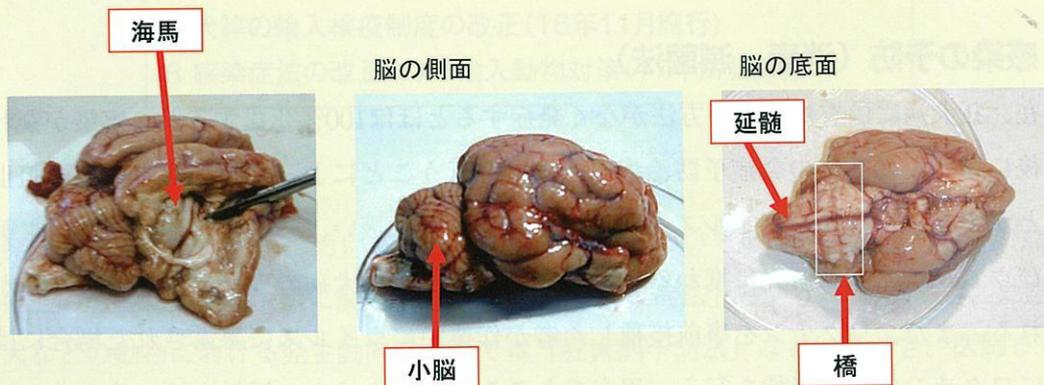


写真6. 狂犬病の検査に使用される脳幹（橋、延髄、視床）、小脳、海馬の位置



6. 病原体の特性と感染の予防

1) 病原体の特性、BSL

狂犬病は、感染症法（感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律）により感染症分類で4類感染症、病原体等の管理に関する規程で三種病原体に分類されている。また、国立感染症研究所の病原体安全管理規定では、狂犬病ウイルスを含むリッサウイルスを三種病原体としてBSL3の取り扱いを規程している。特に、狂犬病ウイルスのうち、CVS株、ERA株、Flury株、Fuenzalida S-51株、Fuenzalida S-91株、Kelev株、LEP株、Nishigahara株、Paris Pasteur株、PM（Pilman-Moore）株、PV株、SAD（Street-Alabama-Dufferin）株、Vnukovo-32株については基準の一部について適用除外となる三種病原体としてバイオセーフティレベル2（BSL2）とされている。また、HEP株、RC-HL株は、人を発病させるおそれはほとんどないものとして病原体等の管理に関する規程の規制除外病原体等に指定されている。

2) 実験室のハザードと予想されるリスク

狂犬病ウイルスは感染したヒトや動物の全ての組織中に存在する。特に、中枢神経系の組織、唾液腺および唾液中に高濃度のウイルスが含まれている。実験室内や動物取扱者で最も予想されるウイルスの感染経路は、不慮の事故等による偶発的なウイルス接種、ウイルスが汚染した実験器具による創傷や突き刺し事故、狂犬病の動物による咬傷事故、ウイルスに感染した組織もしくはウイルスが含まれる溶液の粘膜組織や傷口への暴露である。これまで、ルーチンで臨床材料を取り扱う医療従事者や医療機関等の検査・診断の担当者が感染性のエアロゾルによって狂犬病に感染することはおきていない。実験室内感染はきわめて稀ではあるが、ワクチン製造施設と実験施設で高濃度のウイルス飛沫に暴露して狂犬病を発症した2例がこれまでに報告されている。

3) 感染の予防（消毒・滅菌法）

現在、狂犬病には有効な治療方法がなく発症するとほぼ100%死亡するが、感染が疑われた直後に適切な暴露後の発症予防治療（PEP）を行うことによって狂犬病の発症を阻止することができる。狂犬病ウイルスや感染した動物の取り扱い、検査・診断、ワクチン製造およびウイルスの試験研究に携わるヒトは全て作業前に狂犬病のワクチンを行うことが推奨される。また、ワクチンを事前接種した者が作業中にウイルスに暴露された場合には速やかにワクチンの追加接種を行う。現在のところ狂犬病ウイルス以外のリッサウイルスについて発症予防を目的としたワクチンはないが、ヨーロッパやオーストラリアでは狂犬病

ワクチンの使用を推奨している。これまでのところ、狂犬病ワクチンはABLV感染に対しては発症予防が可能であり、ラゴスコウモリ、ドゥベンヘイグ、EBLV-1およびEBLV-2ウイルスに対しては部分的な交差反応による予防効果が報告され、モコラウイルスの感染に対しては現在使用されているワクチンとの交差反応が見られていない。

狂犬病ウイルスは、脂質溶媒（石鹼水、エーテル、クロロフォルム、アセトン）、45～70%エタノール、ヨード剤、第4アンモニウム塩に感受性が高く容易に感染性が失われる。感染症法では、三種病原体等の滅菌等および排水については「摂氏121度以上で15分以上若しくはこれと同等以上の効果を有する条件で高圧蒸気滅菌をする方法、有効塩素濃度0.01パーセント以上の次亜塩素酸ナトリウム水による1時間以上の浸漬をする方法又はこれらと同等以上の効果を有する方法で滅菌等をする」と記載されている。

7. 狂犬病の国内対策

わが国においては、1950（昭和25）年に議員立法で公布された狂犬病予防法に基づく犬の登録や予防注射、あるいは野犬の抑留等により、公布後わずか7年間で国内の犬等から狂犬病が駆逐された。わが国での狂犬病感染動物の発生は、1957（昭和32）年に猫で報告されたのが最後である。以後、国内では感染例が報告されておらず、世界的にも数少ない狂犬病清浄国となり、現在も以下の国内対策が進められている（表4）。

表4. これまでに行われてきた狂犬病予防対策の強化

- 1 狂犬病対応ガイドライン作成(13年10月配布)
- 2 狂犬病国際シンポジウムの開催(13年11月)
- 3 狂犬病スポットサーベイランス開始(13年～)
- 4 犬の登録・予防接種の徹底(14年6月、19年3月通知)
- 5 不法上陸犬対策を強化(14年9月通知)
- 6 狂犬病の犬の症状CD-ROM作成(14年11月、20年3月配布)
- 7 犬等の輸入検疫制度の改正(16年11月施行)
- 8 感染症法の改正による輸入動物対策(17年9月施行)

発生動向調査：わが国においては、人の発生動向については、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（以下「感染症法」という。）に基づき、また、犬などの動物における発生動向については「狂犬病予防法」などに基づき、医師または獣医師にそれぞれ届出を義務付けることにより実施されている。狂犬病は代表的な

動物由来感染症の一つであり、動物由来感染症のサーベイランスでは、患者の発生動向のみならず、人の感染源となり得る動物の発生動向を把握することが重要である。

患者のサーベイランス：狂犬病は、感染症法で4類感染症に指定されており、患者を診断した医師は、直ちに最寄りの保健所長を経由して都道府県知事に届け出るよう義務付けられている。

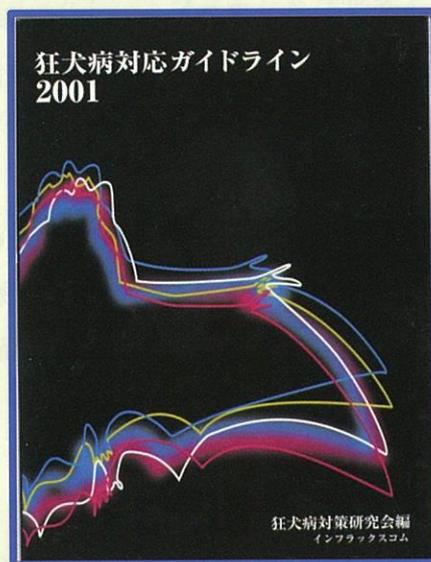
感染動物のサーベイランス：人への感染源となる感染動物のサーベイランスについては、狂犬病予防法に基づき、犬等（犬の他、猫、あらいぐま、きつねおよびスカンク）について、感染動物を診断し、もしくは疑いのある動物を認めた獣医師に対し、直ちに、その犬等の所在地を管轄する保健所長を経由して都道府県知事に報告する義務が課せられている。また、家畜動物については家畜伝染病予防法で届出が義務付けられている。

感染源対策：わが国においては、万が一の発生時に備えて、犬の飼い主に対し、犬の登録を義務付けるとともに、国内での感染の拡大を防ぐため、毎年1回の犬の狂犬病予防注射を義務付けている。また、万が一国内に狂犬病が侵入した場合、このウイルス伝播の温床となりうる野犬をできる限り少なくするため、狂犬病予防員による未登録犬、未注射犬の捕獲、抑留を実施している。なお、2006（平成18）年度の登録頭数は6,635,807頭、予防注射数は4,910,047頭、抑留頭数は86,621頭となっている。欧州ではきつねなどの野生動物が、また、アメリカ地域ではコウモリが主に狂犬病を媒介しているが、患者数が圧倒的に多いアジア地域（世界の患者数の約56%を占める）では犬が感染動物として最重要とされている。世界保健機関（WHO）によると、人への感染源となる動物の95%以上は犬であるともいわれている。また、人の患者数と犬の症例数は相関すると言われており、犬の管理を徹底することにより、人における狂犬病発生をコントロールできることは、これまでのわが国の狂犬病対策の歴史を見ても明らかである。また、年間100万頭を超えるペット用の哺乳動物が輸入されるわが国の状況、および世界における狂犬病の発生状況等、わが国への侵入リスクに鑑み、1999（平成11）年4月から、犬に加えて、猫、あらいぐま、きつねおよびスカンクを狂犬病予防法に基づく検疫対象とし、また、2003（平成15）年11月からは感染症法に基づき、コウモリが輸入禁止動物に指定された。2005（平成17）年9月からは、感染症法に基づく動物の輸入届出制度が施行されて、すべての哺乳動物は狂犬病に罹患していない旨の輸出国政府の衛生証明書がなければ輸入できないこととなっている（IASR 26: 196-198, 2005）。2006（平成18）年のペット等の哺乳動物の輸入届出数は475,224頭となっている。

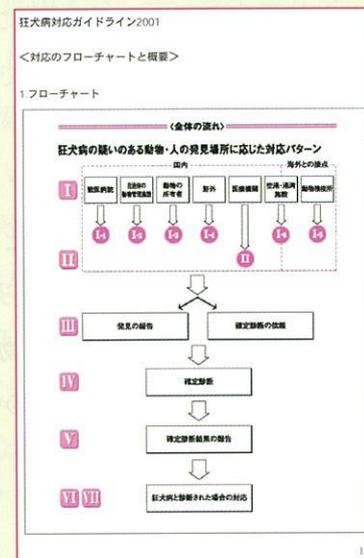
発生時対策：狂犬病に携わることとなる行政関係者や医師・獣医師が、輸入事例に対する対処はもちろんのこと、万が一の狂犬病の国内発生時に的確かつ迅速に対応することができるよう、厚生労働省では2001（平成13）年に「狂犬病対応ガイドライン2001」（写真7）を作成し、自治体や関係機関等に配布したほか、厚生労働省のホームページにも掲載しており、全文閲覧が可能である（http://www.forth.go.jp/mhlw/animal/page_b/b04-10.html）。各自治体では、これらガイドライン等を参考に、より詳細な対応マニュアル等を各自作成しておくほか、発生時を想定した机上・実地訓練等を行うなどにより、日頃から危機管理体制を確立しておくことが重要である。

写真7. 迅速かつ適切な対応に必要なネットワークあなたの役割は？

迅速な対応のために！



狂犬病ガイドライン2001(対応のフローチャート)



予防啓発：2006年のヒトの狂犬病輸入発症事例を踏まえ、厚生労働省では改めて海外渡航者向けの注意喚起のポスターが作成され、空港等での掲示、狂犬病の流行地域で犬に咬まれて帰国した者でワクチンを接種していない人への曝露後ワクチン接種の呼びかけなどが行われた。（「狂犬病に関するQ&A」H18.11.22 厚生労働省ホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou10/07.html>）等）。また、海外で狂犬病に感染しないよう、国内で発症しないように予防啓発が継続されている。さらに、万が一、狂犬病ウイルスが国内に侵入しても、感染拡大しないよう、狂犬病予防法に基づく犬の予防注射の徹底などの狂犬病予防対策の推進が行われている。わが国では、長年、狂犬病の発生がなかったことから、狂犬病の存在が忘れられつつあり、狂犬病流行国で犬や猫、野生動物にむやみに手を出す日本人旅行者も少なくなかったと考えられる。

8. 我が国の犬等の輸入検疫制度

1) 犬等の輸出入検疫規則

動物の狂犬病は、1958年以降、日本での発生はないが、オセアニア等の限られた地域以外で依然として発生し、毎年推定5万人以上が死亡している。動物検疫所は、海外からの狂犬病の侵入防止を目的として、狂犬病予防法に基づき、犬、猫、あらいぐま、きつね及びスカンク（以下犬等）の輸入検疫を行っている。従来から犬・猫について狂犬病予防注射と係留検査により狂犬病の侵入防止を図ってきたが、2003年の約17,000頭をピークとして、狂犬病が発生している東南アジアから、予防注射の効果が期待できない子犬の輸入が急増し、我国への狂犬病侵入リスクが高まった。そこで、英国等で行われている検疫制度及び最新の科学的知見を踏まえて、専門家による検討が行われ、犬等の検疫制度が抜本的に改正（2004年11月6日施行）された。ここでは、現行の犬等の輸入検疫制度について概説する。

①係留検査

犬等を輸入するためには、狂犬病とレプトスピラ病（犬のみ）についての検疫のため、一定期間の係留検査を受けなければならない。係留検査は動物を人やその他の動物と隔離して病気の有無を調べるために、動物検疫所の係留施設で実施され、長期の係留期間の場合でも、動物検疫所以外の場所での係留検査は認められない。

②輸入手続き

犬を輸入できる場所は、苫小牧港、京浜港、名古屋港、阪神港、関門港、博多港、鹿児島港、那覇港、新千歳空港、成田国際空港、東京国際空港、中部国際空港、関西国際空港、福岡空港、新北九州空港、鹿児島空港、那覇空港の17海空港のみである。しかし、身体障害者補助犬法第2条第1項に規定する身体障害者補助犬（盲導犬、介助犬及び聴導犬）であって、身体障害者が同伴するものについての犬の輸入できる場所は、上記に加え、稚内港、広島港、旭川空港、佐賀空港など計57海空港に拡大されている。

犬等を輸入する者は、日本到着40日前までに時期、頭数などの輸入予定を記入した「届出書」を到着予定港を管轄する動物検疫所にFax、郵送、「輸入犬等の届出情報処理システム」で届出なければならない。変更がある場合は、「変更届出書」を提出する。届出を受けた動物検疫所は、係留予定期間及び到着予定時期の係留施設の空き状況等を確認し、輸入者に「動物の輸入に関する届出受理書」を交付する。届出受理書は犬等の搭載時に航空会社等輸送機関に提示し、到着後は輸入検査申請時に「届出受理番号」が必要となる。

③輸入に必要な書類

事前届出の他、日本到着時に輸出国政府機関発行の証明書の提出が必要であり、その条件を満たすために必要な検査等を日本到着前に実施する。

輸出国政府機関発行の証明書に記載される内容は、(1) 農林水産大臣が狂犬病の発生の無いと認めた地域と (2) その他の地域で異なる。個体識別がなされ、条件に適合することが証明されている犬等は、短時間 (12時間以内) で検査は終了するが、不備がある場合は長期間 (180日以内) の係留検査が必要となる。

(1) 狂犬病の発生の無い地域からの犬及び猫の輸入

指定地域である、台湾、アイスランド、アイルランド、スウェーデン、ノルウェー、英国 (グレートブリテン及び北アイルランドに限る。)、オーストラリア、ニュージーランド、フィジー諸島、ハワイ、グアムに限り (2008年2月現在)、輸出国政府機関発行の証明書に以下の各項目が完備されている場合、係留期間は12時間以内となる。

- ① マイクロチップによる個体識別がなされていること。国際標準化機構 (ISO) 11784及び11785 に適合するマイクロチップを犬等に装着すること。
- ② 指定地域において過去180日間若しくは 出生以降飼養されていたこと、又は日本から輸出された後、指定地域のみで飼養されていたこと。(指定地域における飼養期間が180日間以上経過しないうちに到着した場合は、不足日数の係留検査が必要。)
- ③ 当該指定地域に過去2年間狂犬病の発生がなかったこと。
- ④ 出発前の検査で、狂犬病 (犬の場合はレプトスピラ症を含む) にかかっていないか又はかかっている疑いがないこと。

(2) 狂犬病の発生の有る地域からの犬及び猫の輸入

指定地域以外からの輸入は、輸出国政府機関発行の証明書でマイクロチップによる個体識別、狂犬病予防注射と狂犬病の抗体価の確認、輸出国での180日間の待機を行った確認ができる場合は、12時間以内の係留期間となり、それ以外は待機期間の不足日数あるいは180日間の係留期間となる。

狂犬病に対する抗体価の測定は、農林水産大臣の指定する検査施設で行ったもののみが認められる。2008年2月現在、33施設が指定されており、国内では財団法人 畜産生物科学安全研究所が指定され、その他は海外の施設である。なお、犬の血清を抗体検査のため輸出入しようとする場合は、日本の法律上検疫を受ける必要がある。

- ① マイクロチップによる個体識別。マイクロチップの規格及び確認は (1) と同じ。
- ② ①の後に不活化ワクチン (生ワクチン及び遺伝子組換えワクチンは認められない)

による狂犬病予防注射を2回以上接種する。2回目以降は前回の接種日から30日以上1年間（または免疫有効期間）以内に接種する。ただし、生後90日目以下及びマイクロチップの装着（個体識別）前に行った予防注射は有効と見なさない。

- ③ ②の後、日本の農林水産大臣が指定する検査施設で狂犬病に対する抗体価の検査を受け、その結果が0.5IU/ml（血清1ml当たり0.5国際単位）以上であること。指定検査施設からの結果通知書は、輸出国政府機関の証明書に添付して動物検疫所に提出すること。

なお、狂犬病に対する抗体価の検査結果は採血日から2年間有効とし、採血日から日本到着までは2年を超えないこと。また、採血日以降、日本到着までに予防注射の有効免疫期間が切れる場合は、有効免疫期間内に狂犬病予防注射を実施すること。

- ④ ③の抗体検査の採血日から、日本到着時まで180日間以上経過（輸出待機）する必要がある、採血日から180日間以上経過しないうちに日本に到着した場合、不足日数の係留検査を受けること。
- ⑤ 出発前の検査で、狂犬病（犬の場合はレプトスピラ症を含む）にかかっていないか又はかかっている疑いがないこと。

(3) 日本から輸出され指定地域以外から短期間で再輸入する犬・猫

日本から海外に輸出し、指定地域以外の地域から日本に再輸入する犬・猫で、海外での滞在期間が短期間の場合、日本出発前にマイクロチップによる個体識別、複数回の狂犬病予防注射、採血及び狂犬病に対する抗体価の確認を行うことにより、海外で180日間の輸出待機をする必要がなく、日本到着時の係留期間が12時間以内となる。ただし、以下の条件が必須で、関係書類の内容に不備がある場合は最長180日間の係留検査となる。

【輸出時の手続き】

- ① 相手国への入国条件は、事前に大使館又は相手国の検疫当局に確認し、出国予定が決まり次第、出発空港の動物検疫所に連絡。
- ② マイクロチップによる個体識別。マイクロチップの規格及び確認は(1)及び(2)と同じ。
- ③ 不活化ワクチンによる狂犬病予防注射を2回以上接種。狂犬病予防注射の接種条件及び日齢による制限とマイクロチップ装着前のワクチン接種が無効であることについては、(2)と同じ。
- ④ 日本の農林水産大臣が指定する検査施設で狂犬病の抗体検査を受け、0.5IU/ml以上あること。検査結果通知書は、輸出検査時に動物検疫所に提出。
- ⑤ 動物検疫所において出国前に狂犬病（犬の場合はレプトスピラ症を含む）についての検査を受けること。

【輸入時の手続き】

- ① 事前届出については、前述②（P18）の輸入手続きに同じ。
- ② 狂犬病の抗体検査の採血日から日本到着までは2年を超えないこと。2年を超えて滞在する場合には、輸出国で再度、抗体価の検査と180日間の輸出待機が必要。狂犬病の予防注射の有効免疫期間が切れる場合は追加接種が必要。
- ③ 出発直前に狂犬病（犬の場合はレプトスピラ症を含む）にかかっているか又はかかっている疑いがないことについて検査を受け、輸出国政府機関発行の健康証明書の交付を受けること。
- ④ 日本到着時に、輸出国政府機関発行の健康証明書、②を行った場合は、輸出国政府機関発行の狂犬病予防注射証明書や血清検査結果通知書、輸出検疫証明書の写し、届出受理書を動物検疫所へ提出。

(4) あらいぐま、きつね及びスカンクの輸入

指定地域から輸入する場合は、マイクロチップによる個体識別などの必要事項が記載された輸出国政府機関発行の証明書があれば、12時間以内の係留期間となる。指定地域以外から連れてくる場合、180日間の係留検査を動物検疫所の係留施設で受けること。

2) 近年の輸入状況

近年の犬等の輸入状況は表5に示すとおりで、主な用途は、愛玩用であるが、医学実験用として、犬約3,000頭、猫約150頭が輸入されている。犬は2003年に最多となっており、東南アジア地域からの愛玩用子犬の輸入増によるものであった。2004年11月に現行の犬等の検疫制度が施行されて以降、動物検疫所で係留検査を受けるものは極少数となり、2007年の非指定地域からの輸入犬・猫の係留検査実施率は、犬4.2%、猫6.7%であり、殆どは前述の輸入条件を満たして輸入され、即日解放となっている。

表5. 近年の犬等の輸入状況

(単位：頭)

年	犬	猫	あらいぐま	きつね	スカンク
2003	16,892	2,457	0	36	0
2004	14,376	2,611	0	4	16
2005	8,309	1,635	0	2	0
2006	8,099	1,655	0	13	0
2007	7,280	1,601	0	0	0

注) 2007年は速報値

3) 狂犬病の精密検査等

係留中に物理的事故以外で死亡したものや狂犬病を疑う臨床症状を呈した場合は、脳材料を用いて、蛍光抗体法、RT-PCR法、マウス脳内又は感受性培養細胞接種等による精密検査を実施しているが、係留中に狂犬病を摘発した事例はない。

動物検疫所の調査で、旧検疫制度下では狂犬病の有効抗体 (0.5IU/mL)を保有していない輸入犬が約15%存在していた。しかし、現行制度に基づく、狂犬病ワクチン2回接種法では、十分な抗体応答が認められ、約2年間は0.5IU/mL以上の抗体価が持続していることは、次の”我が国の動物用狂犬病ワクチンの現状”の章に記載するとおりである。

9. 我が国の動物用狂犬病ワクチンの現状

1) 我が国の動物用狂犬病ワクチンの変遷

我が国で最初の動物用狂犬病ワクチンは、狂犬病ウイルス弱毒株 (固定毒) を感染させた家兎又は犬の中樞神経組織乳剤を石炭酸グリセリンで処理した減毒ワクチンであり、1918年から犬の集団接種に使用された。その後、固定毒感染山羊脳・脊髄の20%乳剤から調製した石炭酸不活化ワクチン (サンプル型) が1952年から製造されるようになった。さらに、副作用を軽減化するため、蛋白窒素量を低下させた感染山羊脳乳剤精製不活化ワクチンが1979年から使用されるようになった。本ワクチンの製造に用いられた固定毒である西ヶ原株は、Pasteure固定毒株を日本へ導入後に兎の脳で1,800代継代して得られたものであるが、さらに安全性の向上をめざして、組織培養細胞へ馴化し弱毒化したウイルスRC・HL株が樹立され、これを用いた組織培養精製不活化ワクチンが開発されて1985年から現在まで使用されている。なお、現行のワクチンは、犬及び猫に適用が拡大された。

2) 現行の狂犬病組織培養不活化ワクチン

現在、我が国では、薬事法に基づいて農林水産大臣の製造販売承認を受けた5所社で、動物用生物学的製剤基準により規格が規定され一元化された製造用原種ウイルスを用いて製造された、動物用狂犬病ワクチンが販売されている。

製造用であるRC・HL (Rabies Chick-embryo HmLu)株は、西ヶ原株を発育鶏卵で294代、鶏胚培養細胞で8代、Vero細胞で5代、HmLu細胞で26代継代し、その間に3回クローニングして得られた株を原株としている。原株から3代以内の継代で原種ウイルスを作成し、さらに、2代以内の継代で製造用種ウイルスが作成されており、微生物の迷入や製造用ウイルス株の変異を防止し、安定した有効なワクチンが供給されるような製造及び品質管理が図

られている。

RC・HL株は、末梢感染性がなく、3日齢以内の乳のみマウスおよびハムスターの脳内接種では発症するが、3週齢以上の成熟マウス、体重約300gのモルモット、体重約1.5kgの兎、1.5ヵ月齢の犬では脳内接種でも発症しないほど弱毒化された株である。

実際の製造では、種ウイルスをHmLu細胞に接種して増殖させ、培養液中の狂犬病ウイルス粒子をマクロゴール6000処理による濃縮精製及びβ-プロピオラクトンによる不活化処理を行い、濃度調製後にチメロサルを保存剤として添加し、10mlずつ分注して小分け製品としたものであり、アジュバントを含まない液状ワクチンである。

このワクチンの用法・用量は、犬及び猫の皮下又は筋肉内に1mlを接種することになっており、生後3ヵ月以降に1回目の接種を行えば、その後1年間は感染防御が可能な血清中和抗体が保持されているという免疫持続期間の試験結果から、毎年1回のワクチンの追加接種が必要とされている。過去の感染脳乳剤精製不活化ワクチンと比較すると、①注射用量の減少、②注射回数の減少、③猫にも使用可能、④蛋白窒素量の低減に伴う副作用の減少等の利点があり、より安全で有効なワクチンへと改良されている。

国内では、狂犬病予防法に基づき、犬には年1回のワクチン接種が義務づけられており、獣医師等の処方せん・指示により使用されるが、定められた用法・用量を厳守するとともに、使用説明書に記載されている注意事項を遵守しなければならない。なお、遮光して2～10℃の保存での有効期間は後述の国家検定の合格日から起算して2年間である。

3) 品質確保のための狂犬病ワクチンの検査

動物用ワクチンは、薬事法に基づく承認審査、製造及び品質管理、検定、製造販売後安全管理等の制度によって、品質、有効性及び安全性が確保されている。狂犬病ワクチンについても、品質確保のために製造所における自家試験と国家検定（1948年10月から開始）が製造ロットごとに行われている。

製造所では、先ず、製造に必要なウイルス、培養細胞、培養液、精製や不活化用試薬等の品質確認が行われ、各製造工程で不活化前のウイルス含有量、無菌試験、不活化試験、蛋白窒素定量試験、異常毒性否定試験、安全試験、力価試験、チメロサル定量試験、マクロゴール定量試験等の項目についてチェックする自家試験が実施される。さらに、国家検定では、動物用生物学的製剤検定基準に基づいた各種検査が動物医薬品検査所で行われており、二重のチェック体制で合格したものだけが販売される。

品質検査法は、その時々新たな検査技術を応用したワクチンの評価に適した試験法が採用され、動物用生物学的製剤基準や検定基準に規定されている。これらの試験法のうち、主な項目について概説する。

不活化試験：ワクチン中に増殖性ウイルスが残存していないことを確認するための試験で、3日齢以内の乳のみマウス脳内に接種して14日間の観察で症状を認めないこと及び鶏胚初代培養に接種して10日間の観察でCPEを認めないこと。

蛋白窒素定量試験：製造段階で細胞やウイルスの培養液中に含まれている子牛血清に起因する蛋白窒素の含有量は、現行ワクチンは1ml中100 μ g以下と規定されている。ちなみに、人用ワクチンは、鶏胚初代培養細胞と無血清培地を用いて製造されており、蛋白窒素の含有量は1ml中40 μ g以下と低い基準になっている。

チメロサル定量試験：ワクチンの保存剤として添加されているチメロサルが多量に含まれていると注射部位に壊死等を起こす可能性があるため、その含有量を定量する試験であり、0.01w/v%以下であることが規定されている。

安全試験：注射対象動物に対する安全性を実際の投与量より高用量を接種して10日間臨床観察し、異常が起こらないか否かを確認する試験であり、体重5~10Kgの犬2頭に5mlずつと体重約1Kgの猫2頭に2mlずつ皮下注射する。

異常毒性否定試験：実験小動物に注射しても異常を来たさず安全性に問題がないことを確認する試験であり、モルモットとマウスの腹腔内に一定量（モルモット：5ml、マウス：0.5ml）を接種し10日間観察する。

力価試験：我が国では、以前、マウス又はモルモットに免疫し、病原性狂犬病ウイルスで攻撃して耐過生存率を測定する試験を実施していた。この狂犬病ウイルスを使用する危険性を避けるため、1996年から、ウイルスを使用しないサンドイッチELISA法によるワクチン中の有効抗原量定量試験が導入されている。ワクチンの有効抗原であるウイルス粒子表面のGタンパク質の含有量をモノクローナル抗体を固相及び標識抗体として用いたサンドイッチELISA法で測定し、狂犬病組織培養不活化ワクチン検定用参照ワクチンの測定値と統計学的処理をして相対力価を求めて評価する方法で、判定基準は相対力価 ≥ 0.683 と規定されている。標準品となる参照ワクチンは、動物医薬品検査所で管理され、各製造所に配布されている。その力価は、犬への注射による抗体応答、モルモットでの攻撃試験、マウスでの攻撃試験法（NIH法）で評価し、更新時には直前のロットのGタンパク質との相同性、保存における安定性も確認している。なお、国際的な検査法となっているNIH法は国際標準ワクチンとの相対力価を求める方法であり、OIEでは1.0IU/ドーズ以上のワクチン規格が推奨されている。国内の参照ワクチンはNIH法で1.0IU/ml以上となるように設定されており、国家検定に合格して市販されているワクチンは、国際的な狂犬病ワクチンの有効性基準を満たしている。

4) 狂犬病ワクチンの有効性（免疫応答）

現行ワクチンは、開発時点の十分な検討において、注射された犬や猫が感染防御に十分な抗体を産生して1年後にも抗体が維持できることや犬でのCVS（Challenge virus standard）株ウイルスでの攻撃試験での耐過成績から評価され、有効抗原量が設定されている。

犬にワクチン1mlを1回注射した場合のワクチン製造用ホモ株に対する中和抗体価は、1か月後の250倍をピークとして推移し、12か月後には29倍となり抗体保有率97%であり、ほぼ12か月間の免疫持続が認められ、12か月後の追加接種で1回目より高い抗体価が得られることが報告されている。その後も多くの調査で、その有効性が立証されている。

最近、国際的には、中和抗体価の測定は標準法として認められたRFFIT法（迅速蛍光フォーカス抑制試験）やFAVN法（蛍光抗体ウイルス中和試験）でCVS-11株を用いた中和試験を行い、感染防御に必要な抗体として、0.5IU/ml以上あることが推奨されている。

動物医薬品検査所及びワクチン製造所社が行ったFAVN法での抗体価測定では、現行ワクチンは、犬に1回接種後1か月後に最高抗体価5.1IU/mlとなり、12か月後には平均抗体価1.2IU/mlとなるが、82%は0.5IU/ml以上の抗体を保持していた。猫においても1回接種後1か月後に最高抗体価11~23IU/mlが得られ、12か月後には100%が0.5IU/ml以上の抗体を保持しており、我が国の現行ワクチンの有効性は国際標準法での抗体価測定でも十分なことが評価されている。また、犬等の輸入検疫制度に基づくワクチン2回接種法は、基礎免疫1回接種法より強い免疫応答があり、高い抗体産生と長期間の持続を認めた（図3、図4）。

図3. ワクチン接種後の平均中和抗体価の推移

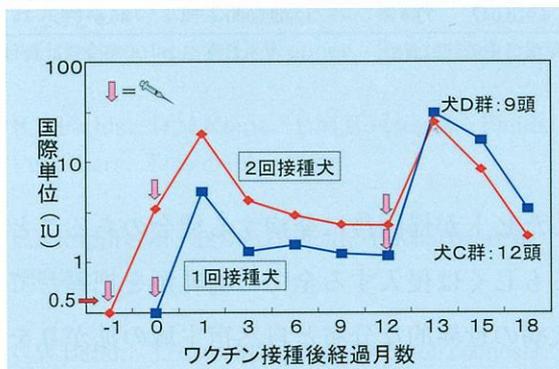
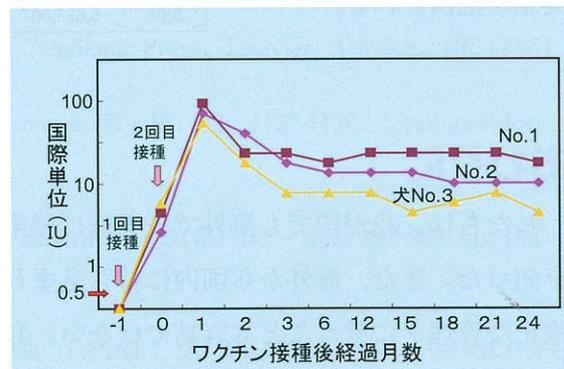


図4. ワクチン2回接種法による中和抗体価の推移



5) 狂犬病ワクチンの安全性

組織培養法により製造される現行ワクチンは、以前の山羊脳由来ワクチンより蛋白窒素量が半分以下に抑えられ、製造ロットごとに実施されるマウス及びモルモットを用いた異常毒性否定試験や犬での高用量投与による安全試験により、その安全性が担保されている。副作用の発生は皆無ではないが、以前より著しく低下している。

2003年～2006年に動物医薬品検査所が収集した副作用報告に基づく調査結果では、狂犬

病ワクチンの副作用は、一般の犬用ワクチンの副作用に比較して有意に低率であること、重篤な副作用はアナフィラキシー症状が多く、注射後1時間以内に発現しやすいが、迅速で適切な処置で被害を抑えることが可能であることが確認された。

6) 狂犬病ワクチンの製造量と犬への接種率

狂犬病組織培養不活化ワクチンは、1984年に製造承認されて以降、毎年約35ロット、約400万ドーズが製造されていた。次第に製造スケールが大きくなり、ロット数は減少したが、年間の生産量は増加しており、過去5年間の生産量は表6に示すとおりである。2006年11月にヒトの輸入狂犬病が国内で36年ぶりに発生し、急遽、動物用狂犬病ワクチンも各製造所社で追加製造する対応がとられた。犬へのワクチン接種率は、表7に示すとおり、厚生労働省の統計では、2006年度で73.9%となるが、日本ペットフード工業会の調査による犬の飼養頭数から算出した接種率は40.6%となり、WHOが勧告している狂犬病の流行を阻止できるワクチン接種率である70%を大きく下回っている可能性があり、狂犬病ワクチン接種率が低下傾向にある実態が危惧される。

表6. 過去5年間の狂犬病ワクチンの製造量

年度	ロット数	製造量：検定合格数量 (ml)
2003	17	4,698,730
2004	17	4,676,680
2005	17	4,784,380
2006	22	5,774,330
2007	15	4,151,090 (見込み)

表7. 過去3年間の犬への狂犬病ワクチン接種率

年度	登録頭数*	注射頭数*	接種率(%)	推定飼育頭数**	推定接種率(%)
2004	6,394,226	4,801,709	75.1	12,457,000	38.5
2005	6,479,977	4,796,585	74.0	13,068,000	36.7
2006	6,635,807	4,910,047	73.9	12,089,000	40.6

*厚生労働省統計資料

**日本ペット工業会統計資料

おわりに

私たちは、我が国でも海外で狂犬病に感染したヒトが帰国後に発病する機会のあることを知った。また、海外から国内に持ち込まれるもしくは侵入する全ての哺乳類を把握して適正な管理下に置くことも容易ではない。狂犬病の世界的な分布と自然宿主域の拡がりを見ると、狂犬病はまだまだ忘れることのできない医・獣医領域で重要なズーノシス（人獣共通感染症、動物由来感染症）と言える。特に、ペット、家畜、野生動物に触れる機会の多い獣医師は動物由来感染症のハイリスクグループといえよう。

将来、国内で狂犬病と言う悲惨な感染症が二度と起きないために、また、風評被害による不必要な社会的混乱を未然に防ぐためにも是非とも狂犬病に対する正しい知識と理解の普及が望まれるが、適切な情報提供による市民の狂犬病に対する予防意識の向上については、日常で市民と接する機会の多い獣医師・医師・看護師等に期待される所とその果たす役割は大きい。

補) 狂犬病は、イヌ等の流行媒介動物を感染源とする動物由来感染症（ズーノシス、人獣共通感染症、人畜共通感染症）である。動物由来感染症は、ヒトの健康危害に焦点をあてた命名である。動物由来感染症対策では、医学領域で行われるヒト-ヒト感染症対策に加えて獣医学領域で可能な動物-ヒト対策への獣医師の参加とその役割が重要なキーワードと考えられ、また、ペット、家畜、野生動物に触れる機会の多い獣医師は動物由来感染症のハイリスクグループといえよう。公衆衛生における獣医師の活躍が期待される所である。

参考資料

我が国で36年ぶりに発生したヒトの輸入狂犬病に関する資料

国立感染症研究所：狂犬病 2006年現在. IASR Vol.28 No.3 (No.325) 1-23. (2007).

[<http://idsc.nih.gov/ja/iasr/28/325/inx325-j.html>]

WHO、CDCから出されている狂犬病の解説書等

World Health Organization: WHO expert consultation on rabies, 2004. First report. WHO technical report series 931. WHO, Geneva, Switzerland. (2005).

CDC、Human rabies prevention - United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR, 48:No. RR-1. (1999).

F.-X. Meslin, M.M. Kaplan and H. Koprowski, Laboratory techniques in rabies. 4th edition, WHO, Geneva. (1996).

狂犬病について詳しく解説された書籍

A.C. Jackson and W.H. Wunner, Rabies. 2nd edition, Academic Press, Elsevier, London, UK. (2007).

B.N.Fields, D.M.Knipe, P.M.Howley編：Fields Virology. 第3版、38、1137-1159、Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. (1996).

C.E.Rupprecht, B.Dietzschold, H.Koprowski編：Lyssaviruses. CTMI 187, Springer-Verlag, Berlin. (1994).

G.W.Beran, J.H.Steele編：Handbook of Zoonoses. 第2版 (B:Viral)、307-357、CRC Press, Florida. (1994).

その他

Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL)、U.S.Department of Health and Human Services、Public Health Service、Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health、Fifth Edition 2007、U.S.Government Printing Office Washington. (2007).

[<http://www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/bmbl5/bmbl5toc.htm>]

国立感染症研究所、病原体等安全管理規定（第三版）、平成19年6月改正版. (2007).

[<http://www0.nih.gov/ja/niid/usr-page/Biosafety/Biohazard/kanrikitei/>]

狂犬病対策研究会編:狂犬病対応ガイドライン2001、インフラックスコム、東京. (2001).

執筆者一覧
(敬称略)

国立感染症研究所獣医科学部第二室長 井上 智
狂犬病臨床研究会会長 佐藤 克
厚生労働省結核感染症課課長補佐 梅田浩史

(担当：はじめに、アジアの狂犬病と疫学、狂犬病ウイルス、ウイルスの
感染症、検査、病原体の特性と予防、狂犬病の国内対策、おわりに)

農林水産省動物医薬品検査所

検査第一部ウイルス製剤検査室長 衛藤真理子

(担当：我が国の犬等の輸入検疫制度、動物用狂犬病ワクチン)

協力機関 財団法人全国競馬・畜産振興会

発行 社団法人 全国家畜畜産物衛生指導協会

〒113-0034 東京都文京区湯島3-20-9 緬羊会館
TEL. 03-3833-3861