

今週の話題：<狂犬病ワクチン WHO 見解文書（更新¹）>

健康政策における加盟諸国への指針に従って、WHO は国際的な公衆衛生に影響する疾患へのワクチンや混合ワクチンに関して一連の定期更新した見解文書を発行している。大規模な予防接種プログラムでのワクチン使用に関するこれらの見解は、各疾患とワクチンの重要な背景情報を要約し、世界での使用についての WHO の見解を結論づけている。文書は 2006 年 4 月以来、ワクチンと予防接種に関する専門家で構成された戦略諮問グループ（SAGE）によって再検討、承認されてきた。

参照¹：疫学週報により以前公表された狂犬病ワクチンに関する WHO 見解文書の差し替え（No. 14, 2002, pp. 109）

* 概要と結論：

狂犬病は、多くの肉食動物とコウモリを野生の病原体保有動物とする人畜共通感染ウイルスで、臨床症状がいったん出現するとほぼ致命的である。ヒトの死亡の 99% は狂犬病の飼い犬に咬まれることが原因である。33 億人以上が狂犬病流行地域に住み、毎年、約 55,000 人が狂犬病により死亡する。その大部分はアジアとアフリカで発生し、特に子どもへの危険性が高い。

ヒトにおける狂犬病予防は、可能性のある動物に噛まれた後の曝露後予防、感染リスクが高い人への曝露前予防接種、病原体保有動物の感染管理、野良犬の数の管理などの介入法の組合せに依存している。

細胞培養にて生成した安全で、非常に有効な狂犬病ワクチンが何年も前から商業ベースで手に入れることができるようになってきている。しかし、狂犬病が流行国の中には、細胞培養ワクチン（CCVs）の供給が足りない国や、費用が負担できない国がある。

アジアを中心とした数ヶ国の感染国では、未だ曝露後予防に動物脳由来の狂犬病ワクチンを使用している。神経組織ワクチン（NTVs）は無料で提供されているが、CCVs と比較すると副作用を生じやすく、致命的な脳炎や多発性神経炎を生じる可能性がある上に効果が弱く、多量投薬が必要である。

狂犬病が疑われる動物に噛まれた後は、予防は迅速な外傷の洗浄と CCV 投与が必要で、重症曝露（分類Ⅲ）の場合、狂犬病免疫グロブリン（RIG）を投与する。供給量増加対策と高品質の CCVs と RIG が手に入りやすくすること、さらに NTVs の生産と使用を止め、早期に CCVs に切り替えることが強く推奨される。

曝露前予防接種は、流行地に住む人、仕事、旅行で狂犬病曝露の危険性が高い人に推奨される。狂犬病流行地域では子どもは特に危険であり、WHO は CCVs を組み入れた定期的な幼児期の予防接種プログラムの効果と実効性に関する研究を奨励している。

狂犬病が重大な健康問題である地域で、CCVs を負担できないか不足している地域では、CCVs 抗原量を減量した皮下注射が、曝露前、後の両方で筋注の代替手段として用いられる。曝露後の皮下注射には、安全性と有効性が確認された狂犬病ワクチンだけが使用されるべきで、スタッフは、皮下注射を成功させるために正確な保管、溶解、接種の適切な訓練を受けるべきである。

犬への予防接種と数の管理に対する適切な国家プログラムは、ヒトの死亡数を迅速に減少させる。狂犬病管理に関与する全ての公共部門間の調整管理プログラムが実行されるべきである。

* 背景：

・ 狂犬病の公衆衛生への影響：

イヌ狂犬病は、ヒト感染症の 99% の原因であり、主にアジアとアフリカで、33 億近くのヒトに対し潜在的脅威を持っている。家畜犬に加え、様々な野生肉食動物やコウモリがヒトに狂犬病を伝染する可能性がある。

一度臨床症状が出現すると、狂犬病はほぼ致命的となる。しかし、狂犬病による死亡者数は最年少の年齢群において、実際より大幅に少なく報告される傾向があり、年間で推定 55,000 人の死亡数は、過小評価されている可能性がある。狂犬病は 15 歳以下の子どもに最もよく起こり、曝露後予防の 30-50% は 5-14 歳の子どもになされ、その多くは男の子である。

ヒト狂犬病の約 98% はイヌの数が非常に多い地域（その多くは野犬）に発生し、先進工業国とラテンアメリカの大部分では非常に稀な疾患となっている。これらの国では、野良犬の駆除と家畜犬へのワクチン接種によりイヌ狂犬病はほぼ根絶されようである。

曝露後狂犬病予防は、アジアとアフリカにおいて 330,304 人の死亡を防いでいると推定される。狂犬病予防の年間の世界的費用は少なく見積もって 10 億ドルを超える。全ての国が NTVs を安全で強力な CCVs に切り替えると、曝露後の接種回数とともに費用も劇的に上昇すると予想される。

・ 病原体と疾患：

狂犬病ウイルスはラブドウイルス科のリッサウイルス種に属し、この属種は 7 つの遺伝子型からなり、1 型は典型的な狂犬病ウイルスを示す。

狂犬病は人畜共通感染症であり、ヒトへの感染は病気の動物から噛まれたりひっかかれたりした後に発生する。唾液などの感染性物質が粘膜や新しい傷口に直接接触しても生じうる。非常に稀に、ウイルスを含んだエアロゾルの吸入や感染した臓器移植を経由して発生する。

ヒト症例では、潜伏期間は通常、数週間から数ヶ月であるが、1週間未満から1年以上までと変化しうる。潜伏期間はウイルスの量、侵入部位の神経支配程度、咬傷部から中枢神経系への距離などの要因で決まる。

体内に入ったウイルスは末梢神経経由で中枢神経系に運ばれ、脳に到着後、増殖して神経系を経由し、異なる組織へと急速に広がる。病初期にウイルスは体中に広がるが、免疫反応は生じない。

現在、発症前に狂犬病感染の有効な検査はなく、診断は病歴、症状、徴候に基づく。狂犬病の初期は、しばしば微熱、傷口の痛みおよび知覚障害がある。ウイルスが中枢神経系で広がると恐水病や恐気症、活動過剰と不安定な意識、全身の痙攣、数日以内の心肺停止を特徴とする進行性脳炎を来す。

・免疫反応：

感染中、狂犬病ウイルスは主に神経細胞内に存在し、抗原は免疫学的監視から隠されるため、感染したヒトにおいて抗体反応は通常、病気の2週間前ではみられない。現代のCCVsは、Gタンパク質に対し迅速に高いウイルス中和抗体反応（VNA）を誘導し、細胞性免疫は感染予防の役割を果たす。

予防効果のあるVNA濃度はヒトでは証明されていないが、防御効果との関係から最低0.5IU/mlが使用されている。

* 狂犬病ワクチン：

・神経組織ワクチン：

ルイ・パスツール（Louis Pasteur）らが最初に開発した曝露後予防の狂犬病ワクチン以来、継続して改善されたが、ヒツジやヤギ（Semple）、授乳期マウス（Fuenzalida）の脳で生成された不活性化NTVsには、神経学的副反応が生じ、1,000人につき約0.3-0.8人にワクチン内に混入した神経タンパク質のため重度のアレルギー性脳脊髄炎が起こる。

* 国際的に利用可能な細胞培養ワクチン：

CCVsは、細胞培養や孵化卵にて増殖後、不活性化されたウイルスからなる。最近開発された精製ニワトリ胚細胞ワクチン、精製ベロ細胞ワクチンはそれほど高価でなく、ヒト2倍体細胞ワクチンに匹敵する特徴がある。

ワクチンの品質保持期間は、+2°C-+8°C、遮光下で少なくとも3年である。この条件下で、ワクチンは筋肉内の1回分投与（0.5mlまたは1ml）につき、最低2.5IUの有効性を保つ。添付の滅菌希釈剤での溶解後、ワクチンは迅速に使用、または+2°C-+8°Cで保った状態で最大6時間以内に使用する。培養細胞、鶏胚子由来不活化狂犬病ワクチンへのWHO提言にそって使用すべきである。

曝露前、後予防のいずれの使用でも、ワクチン接種者の99%以上が抗体反応を生じる。適切な創部ケアと免疫グロブリンと併用して曝露後ただちに新ワクチンを用いれば、高リスクの曝露でさえ、狂犬病防止に100%近く効果がある。しかし、開始の遅れや予防の失敗により、特に頭部、頸部、腕の重傷や複数の傷では死亡にいたる。

・皮内投与のための狂犬病ワクチン：

標準的な筋注必要量ではCCVsは大変高価で、多くの流行地で広く使用するには高すぎる。いくつかのCCVsでは、筋注より60%以上少ない量を用いた皮内注で、同等な免疫獲得が可能であることが証明されてきた。皮内注接種は、NTVs使用より安全で有効、CCVs筋注より経済的な代替手段を提供する。1991年以来、WHOは狂犬病の曝露前、後のための皮内注投与を推奨してきた。皮内注投与用のCCVsは、1回分につき最低2.5IUをもつ有効検査など筋注用狂犬病ワクチンに要求されているWHOの生産と管理要件満たすべきである。

・有害事象：

ヒト2倍体細胞ワクチンによるIM予防接種後、軽度で自然治癒性の注射部の痛みや発赤、腫れなどの局所反応が21-74%、発熱、頭痛、めまい、胃腸症状などの軽度の全身性反応が5-40%、接種者の6%にブースター注射後の全身性過敏反応が発生する。

・禁忌と予防：

狂犬病は致命的であるため、リスクが高い曝露後の予防に禁忌はないが、曝露前予防接種では、以前に重度の副反応があったときは、同じワクチンの追加使用は禁忌である。

HIV/AIDSを含む免疫不全のヒトは、徹底的な筋肉内CCVの併用にて、外傷管理とRIGの局所浸潤が狂犬病予防のために最重要である。この状況では、VNA反応の追加ワクチン投与の必要性評価は、ワクチン接種後2-4週間で決定される。

治療やマラリア予防でのクロロキン服用者は、IDの狂犬病ワクチン接種に対し反応が減少するため、IMワクチンを接種する。

* 狂犬病ワクチン接種のための現在の提言：

・曝露前ワクチン接種：

CCVsの曝露前ワクチン接種は曝露の危険性が高い人に推奨される。この提言は感染可能性動物に対して頻繁に曝露する実験スタッフ、獣医、動物飼育係、自然生活指導員や危険性の高い地域への訪問者も

含む。

筋肉内注射投与：

曝露前狂犬病ワクチン接種は、ワクチンの型により1mlまたは5mlのIM量が必要である。そして0、7、28日目に投与される（28日目が望ましいが、時間制限があれば21日目に進められる）。成人は、常に腕の三角筋領域、2歳以下の子どもは大腿部前外側領域への投与が推奨される。

皮内注射投与：

0、7、28日目（28日目が望ましいが、時間制限があれば21日目に進められる）の0.1mlのID投与は、標準的なIMに対して容認できる代替手段である。しかし、ID投与は技術的により厳しく、適切なスタッフ訓練と有資格者の監督が必要である。

ブースター注射：

定期的なブースター注射は、持続的または頻繁に狂犬病曝露の危険のある職業につく者に限り推奨される。潜在的な狂犬病ウイルスの高濃度の潜在の実験室曝露は、6ヶ月毎に検査を行い、最低0.5IU/mlのVNA力価が予防に必要である。血清学的検査が困難な場所では、5年毎のブースターワクチン接種は容認できる代替手段である。

・曝露後予防：

曝露後予防でのRIG有無の適応は、狂犬病の疑いのある動物との接触のタイプで決定される。

- 分類Ⅰ－接触、動物への食物提供、皮膚をなめる（例、曝露なし）。
- 分類Ⅱ－覆いのない皮膚をかじる、軽微な擦過傷や出血のない表皮剥離、傷ついた皮膚をなめる。
- 分類Ⅲ－1ヶ所や複数の経皮的咬傷や擦過傷、なめることによる唾液の粘膜汚染、コウモリによる曝露。

分類Ⅰは曝露予防の必要はないが、分類Ⅱは迅速なワクチン接種、分類Ⅲは迅速なワクチン接種とRIG投与が推奨される。分類ⅡとⅢに対し、（15分間）全ての咬傷と擦過傷に石鹼／合成洗剤と大量の水での徹底的な洗浄と洗い流しが、迅速にまたは可能な限り早期に必要である。

曝露後予防は、感染の疑われる動物が狂犬病でないことを証明されるか、家畜犬や猫の場合は10日間健康を維持しているときは中止できる。

曝露後予防の開始決定に考慮すべき要因は、狂犬病であると危惧される動物の可能性、曝露（Ⅰ－Ⅲ）の分類、動物の臨床的特徴を含み、観察と臨床検査のための有効性と同様に考慮する。

筋肉内注射投与：

曝露後ワクチン接種の日程は、1回分投与が1mlまたは0.5mlのIMに基づき、望ましい処方では5回分または4回分から成る。

- (i) 5回分の処方は0、3、7、14、28日目に三角筋（2歳より小さい子供は前外側大腿部）に1回分投与する。
- (ii) 4回分の処方は、0日目に2回分処方され（両側三角筋／大腿部でそれぞれ1回）、その後7、21日目にそれぞれ1回分投与する。

皮内注射投与：

8ヶ所または2ヶ所の処方が使用される。

- (i) 8ヶ所のID投薬計画は、0日目に8ヶ所に0.1mlの注射が処方される。（左右上腕に1ヶ所、左右外側大腿部に1ヶ所、左右肩甲骨に1ヶ所、左右腹部の下4分の1に1ヶ所）、7日目に左右上腕と左右外側大腿部に1ヶ所注射。そして、30、90日目に上腕に注射を1ヶ所。
90日目の1回分の投与は30日目2回のIDによって置き換え可能。
- (ii) 2か所のIDの投与計画は、0、3、7、28日目に2ヶ所に0.1mlの注射1回を処方する。

以前に完全なCCVの曝露前ワクチン接種や曝露後予防を受けた狂犬病曝露者および0.5IU/mlのVNA力価を実施した狂犬病ワクチン接種者には、0、3日目に投与されるワクチンの2回のIMまたはIDで十分であり、RIGは必要ない。

・受動免疫法のための狂犬病免疫グロブリン：

RIGは分類Ⅲ全ての曝露と免疫不全を含む分類Ⅱの曝露に投与される。ヒト狂犬病免疫グロブリン（HRIG）は特に複数の重症曝露に推奨される製品であるが、HRIGが供給不足であり、入手困難または高価な場所では、精製したウマ免疫グロブリン（ERIG）やERIGのF（ab'）2産物を使用する。

受動免疫法のためのRIGは、曝露後ワクチン接種開始後7日以上後に投与してはいけない。HRIGの1回分投与は体重当り20IU/kg、ERIGとF（ab'）2産物は体重当り40IU/kgである。

*新しいワクチンにおけるWHO見解の概要：

大規模な公衆衛生診療のためのワクチンは、現在のWHO品質要求事項を満たす必要がある⁷。安全で、対象者全ての疾患に有意な効果がある。；もし幼児や幼い子どもに計画されるなら、国家の小児予防接種プログラムの計画と時期に容易に適応される。；同時投与される他のワクチンの免疫反応を有意に妨

げない。；一般的な技術的限界への対処を計画する。例えば、冷凍と保管能力に関して。；異なる市場でも適正価格が付けられる。

* 狂犬病ワクチンにおけるWHO見解：

曝露後狂犬病予防は、分類ⅡとⅢの接触に対し推奨される。残念ながら財源不足により全ての感染地域では利用できないが、能動－受動免疫法の組み合わせは最適な戦略である。供給量を増やし、感染を受けた貧困層も高品質の狂犬病ワクチン、免疫グロブリンを手に入れやすくする方法が強く望まれる。

未だNTVsを生産、使用している2、3の国があるが、NTVsはCCVsより重篤な副作用を引き起こし、免疫原性も少ないため、生産と使用は早期に中止し、CCVsへの切り替える必要がある。

曝露前予防接種は、感染地域の生活者と旅行者、生来の職業による狂犬病への曝露に対し推奨される。

先進工業国とほとんどのラテンアメリカで行われているイヌからの狂犬病の駆除は、疾患への曝露を有意に減少させるが、イヌとイヌの感染が駆除されるまで、危険地域に対し有効で、入手可能な予防提供は必要である。

流行ニュースの続報：

<インフルエンザ>

第46－47週目に、世界の全体的なインフルエンザの活動性は低度のままであった。散発的な流行のみが北半球の数ヶ国にみられ、イラン・イスラム共和国、ノルウェー、スイスでは2007－2008年の冬季で初めてインフルエンザA型が検出された。

日本¹：A(H1N1)型の局所的な流行が報告された。

アメリカ合衆国¹：インフルエンザ流行レベルのわずかな上昇が局所的な流行の報告により、46－47週目にみられた。検査されたすべての検体のうち、2.8%はインフルエンザ陽性で、A型が優勢であった。

第46－47週目に、散発的な流行が以下の国で見られた：ベルギー（B）、ブルガリア（H1）、カナダ（A、B）、中国（B優勢、H3）、デンマーク（B）、フランス（A）、香港（A、B）、イラン・イスラム共和国（H1、B）、韓国（H1）、マダガスカル（H1）、メキシコ（A）、ノルウェー（A、B）、ポーランド（A、B）、ロシア連邦（B優勢、H1、H3）、スリランカ（A）、スイス（A、B）、英国（H1）。

クロアチア、イタリア¹、ラトビア¹、ルクセンブルグ、モンゴリア¹、パナマ¹、ポルトガル¹、ルーマニア¹、スロベニア¹、スペイン¹、チュニジア¹、ウクライナ¹ではインフルエンザの流行は報告されていない。

（前岡浩、高田哲、橋本健志）