

**今週の話題：****＜狂犬病ワクチン：WHO 見解文書＞**

健康政策に対す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を与える疾患へのワクチンや混合ワクチンに関して、一連の見解文書を定期的に発行している。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文書は、各疾患とワクチンの背景にある重要な情報を要約したもので、世界でのワクチンの使用状況について、WHO の現在の見解を示している。これらの文書は、2006 年以降、ワクチンと予防接種の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。

今回の記事は 2007 年 12 月に疫学週報に記載された狂犬病ワクチンへの見解に、最新のヒト狂犬病ワクチン分野の発展、特に予防接種計画について加筆・修正したものである。  
<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html> から、核となる抄録と包括リストを見ることが出来る。

**\* 背景：****・疫学：**

狂犬病は 100 以上の国と地域で蔓延している人畜共通感染症であり、多くの肉食動物やコウモリが野生の病原体保有動物である。イヌ狂犬病がヒトへの感染の 99% を占め、33 億人超に対する潜在的脅威となっている。一旦臨床症状が進行するとほぼ致命的である。

狂犬病による死亡者数は実際よりも少なく報告される傾向があり、それは最若年層で顕著である。毎年 55,000 例の死亡が推定され、大多数がアフリカやアジアの片田舎で発生している。インドで毎年 20,000 例 (リスク人口 10 万人対 2 例)、アフリカで 24,000 例 (リスク人口 10 万人対 4 例) が死亡する。狂犬病は 15 歳未満の子どもに最も多く、曝露後予防の 40% は 5-14 歳の子どもに接種され、その大半は男児である。また、タンザニア北西地方での発生率は 15 歳未満の子供では大人の 5 倍である。

先進国やラテンアメリカの都市部では、飼い犬のワクチン接種や野良犬の駆除などによりヒト狂犬病が掃滅されつつある。アジアでは、イヌへのワクチン接種やヒトの予防接種の普及により、狂犬病によるヒトの死亡は著しく減少した。毎年 1500 万人以上に行われる狂犬病予防接種のほとんどが中国やインド在住者である。曝露後予防をしなければ、アフリカやアジアでの狂犬病による死亡は毎年 327,000 例になると考えられる。

**・病原体と疾患：**

狂犬病ウイルス (RABV) はラブドウイルス科のリッサウイルス種に属している。国際ウイルス分類委員会によると、この種属は 2009 年時点で 11 の遺伝子型をもつ。RABV の RNA は G 糖蛋白を含む 5 つの蛋白をコードする。リッサウイルスには他によく知られたものとして急性進行性脳症を引き起こすものがあり、狂犬病も脳症を示すため、RABV はこのウイルスの代表として取り上げられる。

狂犬病のヒトへの感染の多くは、感染動物による咬傷で発生する。唾液中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。咬傷によるヒトからヒトへの感染は稀である。また、ウイルスを含むエアロゾル吸入や感染した臓器の移植を経由しての発生も稀である。感染動物の生肉などの摂食によるヒトへの感染は不明である。

ヒトでの潜伏期間は通常 1~3 カ月で、1 週間未満から 1 年超までありうる。潜伏期間は、ウイルス量、侵入部位の神経支配レベル、咬傷部から中枢神経系までの距離などの要因で決定する。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、脳に到達後に増殖し、再び神経系を経由して別の組織へ急速に広がる。臨床初期にウイルスは体中に広がるが、多くの場合免疫反応は起こらない。

初期症状としては発熱、傷口の痛み、知覚障害があり、中枢神経系への進展により興奮や意識障害を来し、さらに恐水病や恐気症を特徴とする致命的な進行性脳脊髄炎を来す。その後数日以内に心肺停止を起こす。

感染中、RABV は神経細胞内に存在し免疫学的監視から免れ、血清や脳脊髄液中の抗体も検出出来ないため、感染後 2 週間以内の診断はほぼ不可能である。また発症前の狂犬病感染診断の検査はなく、狂犬病特有の症状が出ない限り、臨床診断を下すのは難しい。臨床兆候段階では、唾液、尿、毛包、脳脊髄液中のウイルスの同定や、PCR、あるいは血清・脳脊髄液の RABV 抗体検査が実施される。皮膚の生検試料では毛嚢の皮神経の抗原検査を行う。

死亡後の診断は、蛍光抗体法による脳組織の RABV 抗原検索、組織診が行われる。最近、凍結した脳組織を用いた直接迅速免疫組織化学による RABV 抗原検出で 100% の感度・特異度を有する方法が開発された。

狂犬病は、感染後でも適時予防接種を行うことで臨床疾患の進行を防ぐことが出来る点で他の多くの感染症とは異なっている。

**\* 狂犬病ワクチン：**

40 年以上前に狂犬病ワクチンが開発されてから、細胞培養や孵化卵を用いた狂犬病ワクチン (CCVs)

の濃縮精製により、安全かつ効果的に狂犬病を予防できるようになった。このワクチンは、曝露後予防でも曝露前と同様の効果を持つと考えられており、世界中で使用されている。しかし、いまだに曝露後予防に動物神経細胞由来ワクチン (NTVs) を使用している国もある。NTVs は重大な副作用を生じる上に免疫原性も低いため、WHO では NTVs を推奨していない。

・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の不活化ウイルスからなる。最近開発された精製ニワトリ胚細胞ワクチン、精製ペロ細胞ワクチンは安価で、ヒト 2 倍体細胞ワクチンに匹敵する安全性と効果をもつ。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。添付の滅菌希釈剤で溶解後のワクチンはすぐに使用するか、または+2°C~+8°C で保った状態で 6~8 時間以内に使用する。全ての CCVs ワクチンは WHO の提言に従って 2.5 IU 以上の効力を持つように筋注 (im) (1 回/0.5mL または 1mL) する。

・筋注、皮内注用狂犬病ワクチン：

CCVs の筋注を流行地で広汎に行うにはコストが高く、限界がある。このワクチンの皮内注では、1~2 バイアルで曝露後予防と同様の安全性と免疫獲得が証明された。このことにより、標準的な筋注と比較して、CCVs の使用量は減少し、また直接的なコストは 60~80%削減された。皮内注を認可するだけでなく、正確にワクチン投与が出来るようにスタッフの養成が必要とされる。

・ワクチンの効果と免疫原性：

ワクチンによる免疫の直接評価は、分類 II あるいは III の曝露後予防効果を基本とし、動物モデルでの検討が行われる。間接評価は免疫原性の研究を通して行われる。WHO では迅速蛍光焦点抑制試験法あるいは蛍光抗体中和ウイルス試験による血清抗体価が最低でも 0.5 IU/mL になるよう指定している。東南アジア諸国での研究によると、曝露前、曝露後予防の両方で免疫原性や CCVs の効果が確立されている。幼児を含む全ての年代で、筋注あるいは皮内注での使用効果が報告されている。曝露前、曝露後のいずれでも、ワクチンは適切な抗体反応を引き起こす。

・免疫の持続時間：

ヒトでは、CCVs によるワクチン接種後の免疫記憶が、狂犬病に対する免疫の確立に重要となる。5~21 歳に初回接種を受けると、ブースターワクチン接種に対して良い反応を示す。長期免疫もまた皮内注により獲得される。ブースターによる免疫効果は、初回接種の投与経路にも曝露前・曝露後接種の投与時期にも関係しない。曝露前、曝露後のいずれに予防接種を行うかは WHO の見解を参照されたい。

・予防接種における有害事象：

一般的に CCVs は安全である。しかし、接種者の 35~45%は、特に皮内ブースター注射後に注射部位の一時的な小紅斑、疼痛、腫脹がみられることがある。一時的な発熱、頭痛、めまい、胃腸症状といった全身性の軽微なワクチン投与後有害事象 (AEFIs) が 5~15%に観察される。重篤な AEFIs (定義については <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf> を参照) は主にアレルギーや神経因性であり、稀である。

・禁忌と注意：

曝露前予防接種では、重度副作用の既往者に同じワクチンの使用は禁忌である。他方、リスクが高い曝露後予防に禁忌はなく、これは幼少期あるいは妊娠中に曝露後予防を行う場合でも、HIV/AIDS を含む免疫不全状態者でも同様である。マラリア治療や予防でのクロロキン服用者では、皮内注の狂犬病ワクチン接種に対する反応が減少するため、筋注で接種する。接種後少なくとも 15~20 分は、医師の監視下でワクチン接種後反応を観察すべきである。

\* 狂犬病免疫グロブリン：

狂犬病免疫グロブリン (RIG) は、免疫不全患者での分類 III または分類 II による感染の場合に投与する。ヒト狂犬病免疫グロブリン (HRIG) の半減期はおよそ 21 日と遅いため、特に重篤な重複感染や頭、顔、手の咬傷が適応である。しかし、HRIG は不足しがちで、主に先進国で使われている。容易に入手出来ない地域では、ウマ免疫グロブリン (ERIG) や ERIG 産生 F (ab')<sub>2</sub> を使用するが、F (ab')<sub>2</sub> は HRIG よりも早く消失する。新しい ERIG 製剤のほとんどは強力で、浄化能力も高く、安全性もあり、そして HRIG より安価である。しかし、異種由来であるため、わずかながらアナフィラキシー反応を起こす危険性がある (1/45000)。また ERIG 投与前スキントテストの科学的根拠はない。スキントテストでは反応を予測出来ず、結果に関係なく投与すべきだからである。

\* 狂犬病の経済的側面、社会的側面：

狂犬病に関連する死亡率と病状モデルは、アフリカとアジアの疾患のための改良版障害調整生存年数 (DALY) スコアの計算に使用される。イヌ狂犬病によるヒトの死亡率は年間 55,000 人で、また曝露後予防やイヌの狂犬病コントロールを含む年間コストは 5 億 8,350 万 US ドルと算出されている。

\* 狂犬病ワクチンの使用に対する WHO の見解：

手頃な CCVs が開発され、少ない投与量ですむ投与スケジュールが考案されたにも関わらず、いまだ

に NTVs を生産・使用している国もある。NTVs は重篤な副作用を生じ、免疫原性も劣る。そのため出来るだけ早く NTVs の生産・使用を中止し、CCVs へと換えるよう推奨している。

CCVs の皮内注でも、筋注と同様に WHO の必要要件を満たしており、加えて、皮内注の免疫原性や安全性は既に示されている。曝露後予防の皮内注承認国では、ワクチン製造業者に、皮内注が使用可能であることを示すよう求めるべきである。

**\* 曝露前予防：**

曝露前予防は、曝露の危険性が高いヒト、RABV や他のリッサウイルスに曝露する実験スタッフ、獣医、飼育係に推奨される。また、危険性の高い地域への訪問者も含まれる。狂犬病蔓延地区に住む子供や、訪問した子供では特にリスクは大きい。WHO は、イヌの狂犬病が公衆衛生問題である地域の幼児と小児の狂犬病予防接種プログラムに CCVs を組み込む実行可能性、費用対効果、長期の影響を詳細にデザインした研究の実施を推奨している。

**・筋注による曝露前予防：**

筋注による曝露前予防では、ワクチンの型により 1mL または 0.5mL を 0、7、21 あるいは 28 日目に計 3 回投与する。2 歳以上ならば常に腕の三角筋領域、2 歳未満の子供は大腿部前外側領域への投与が推奨される。

**・皮内注による曝露前予防：**

皮内注は 0、7、21 あるいは 28 日目に計 3 回 0.1mL を投与する。標準的な筋注と代替可能。

**・ブースター注射の要件：**

ブースター投与は危険地域住人、訪問者には必要ないが、それは該当者には既に CCVs の曝露前、曝露後予防によって完全免疫が出来ているからである。定期的なブースター注射は持続的または頻りに狂犬病曝露の危険のある職業に就くものに限り推奨される。RABV の高濃度の生ウイルスに曝露する可能性のある者は 6 カ月毎に抗体検査を行い、獣医や動物検疫官で継続的な暴露リスクのない者は 2 年毎に血清学的モニタリングを行う。多くの場合はワクチンによって免疫は長期持続しているため、ウイルス中和抗体価が 0.5IU/mL 未満になったら改めてブースター注射を行えばよい。

**\* 曝露後予防：**

曝露後予防は、狂犬病の疑いのある動物との接触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。

◇分類Ⅱ—直接皮膚をかじる、軽微な擦過傷や出血のない表皮剥離。

◇分類Ⅲ—1 カ所あるいは複数の経皮的咬傷や擦過傷、また、なめることによる唾液の粘膜汚染、傷ついた皮膚をなめる、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。また、分類ⅡとⅢに関しては、迅速にあるいは可能な限り早期に、全ての咬傷と擦過傷を石鹼／合成洗剤を用いて大量の水で（出来れば 15 分間）洗い流す必要がある。曝露後予防は、感染の疑われる動物が狂犬病でないと証明されるか、飼い犬や猫、フェレットなどの場合は咬まれた日から 10 日間健康を維持しているときは中止できる。曝露後予防の開始の決定には、狂犬病であると予想される動物の疫学、曝露（Ⅰ～Ⅲ）の分類、動物の臨床的特徴、観察と臨床検査の有効性などを考慮する。

**・筋注による曝露後予防：**

曝露後ワクチン接種の日程は、分類ⅡおよびⅢの患者に対して 1 回投与分が 1 または 0.5 mL の筋注に基づき、望ましい処方 は 5 または 4 回分からなる。

(i) 5 回分の処方 は 0、3、7、14、28 日目に 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。

**・皮内注による曝露前予防：**

2 カ所の投与計画は 0、3、7、28 日目に 2 カ所（三角筋、大腿部）に 0.1mL の皮内注 1 回を処方する。皮内注を承認している国の保健当局では、この投与方法は分類Ⅱ、分類Ⅲでの曝露の場合に用いるよう推奨している。

**・一度予防接種を行った個人に対する曝露後予防：**

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ワクチン接種者には、0、3 日目に投与されるワクチンの筋注または皮内注で十分であり、RIG は必要ない。この 2 日間に 1 箇所（筋注あるいは皮内注）で行う方法もまた 0.5 IU/mL 以上の中和抗体力価を示すワクチン接種法として適用される。

**・免疫不全者の免疫：**

HIV/AIDS 患者を含む免疫不全患者が分類Ⅱ、Ⅲでの曝露を受けた場合、5 回処方での CCV 皮内注と、包括的な創傷管理や HRIG の局所の浸透とを組み合わせる必要がある。可能ならば、抗体中和反応をワ

クチン接種後 2~4 週に測定し、追加のワクチンが必要かどうか判断する。

・受動免疫のための狂犬病免疫グロブリン:

受動免疫のための RIG は、曝露後ワクチン接種開始後、なるべく早い段階で一回だけ投与する。7 日以上後には投与してはいけない。活性化抗体が CCV に反応してしまうと推定されるからである。HRIG の投与量は 20 (IU/体重 1kg 当たり) で、ERIG と F (ab')<sub>2</sub> 産物は 40 (IU/体重 1kg 当たり) である。

\* 狂犬病のコントロールに向けた連携努力:

イヌの狂犬病を排除することで、ヒトへの狂犬病の曝露は減少している。費用対効果で見ると、イヌの予防接種はイヌ狂犬病のコントロールと根絶に対して最も優れた介入である。狂犬病コントロールの成功の鍵は飼い主にあり、またヒトと動物の狂犬病の通知の義務化、信頼できる診断法の普及、狂犬病疑いで死亡したヒトに対する検死、狂犬病のコントロールに関わる全ての公共機関の連携の強化が必要である。

(神前雅彦、関啓子、伊藤光宏)