

狂犬病予防対策について ～臨床医の視点から～

2021年2月 (30分)

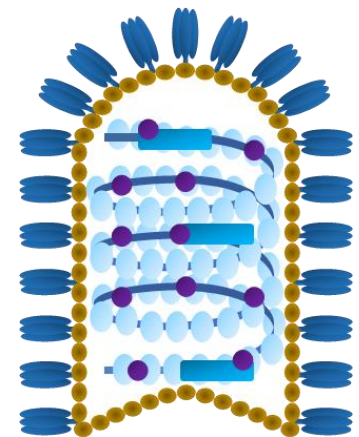
国立国際医療研究センター

国際感染症センター トラベルクリニック 医長

氏家 無限

狂犬病ウイルス

- 狂犬病は、リッサウイルス感染によって引き起こされる急性脳炎（発症後の致死率はほぼ100%）
- 狂犬病脳炎の病因体は、モノネガウイルス目 (*Mononegavirales*)、ラビドウイルス科 (*Rhabdoviridae*)、リッサウイルス属 (*Lyssavirus*) に属する
- 1本鎖(-) RNAで弾丸状の形状
- Rhabdoはギリシャ語で棒を意味する rhabdos に由来する
- Lyssa(Λύσσα)はギリシャ神話に由来し、怒り、激怒、狂気、狂乱の女神または精神を意味する
- 日本では、感染症法上の四類感染症疾患、特定三種病原体



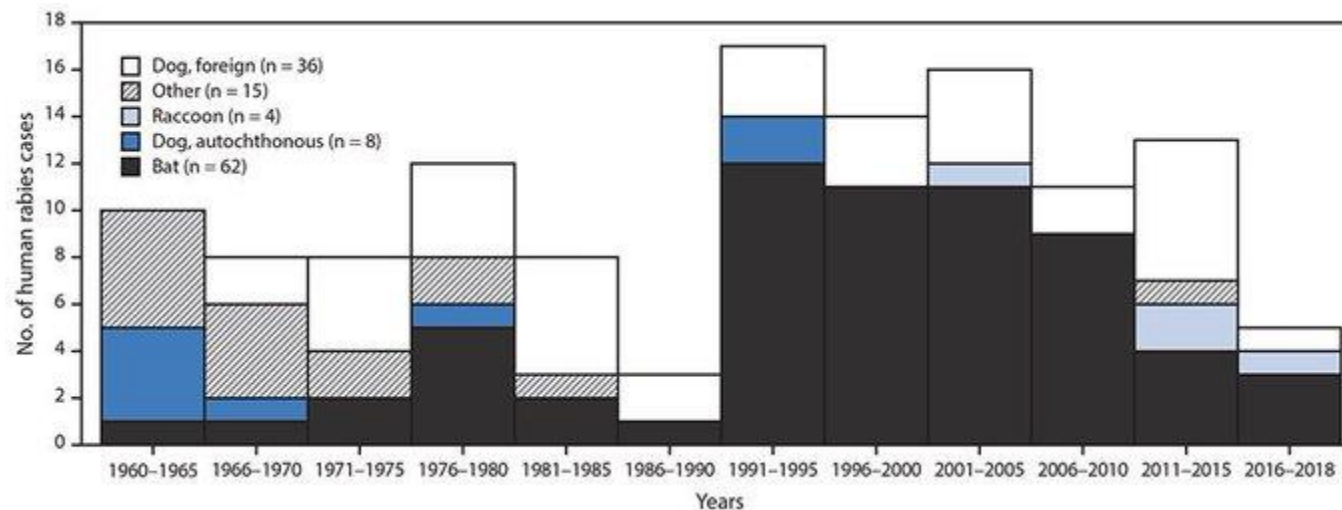
狂犬病の疫学（海外）

- 狂犬病はワクチンで予防可能なウイルス性疾患で、150以上の国/地域で発生
- 犬が人への狂犬病感染の99%を占める
- 曝露者の40%は15歳以下の小児
- 狂犬病の感染は、主にアジアとアフリカで毎年数万人もの死者がいるとの推定
- 世界的には、狂犬病による損失費用は年間約9000億円と推定
- WHOは、「2030年までに犬によって感染する狂犬病によるヒトの死亡者数をゼロにする」という目標に向けて、「狂犬病対策（United Against Rabies）」を主導している。



狂犬病の感染リスク地域

- 流行地域は広く分布するが、犬により媒介される狂犬病は、西ヨーロッパ、カナダ、米国、日本、オーストラリア、太平洋諸島の多くの国、中南米の一部の国では根絶されている
- コウモリなどの動物が検疫を経ずに上陸する可能性があるため、理論上の感染動物流入リスクはゼロではない
- 1960年から2018年の間に、米国内で感染・発症した89例のヒト狂犬病症例のうち、62例（70%）がコウモリに起因([Emily GP, 2019](#))



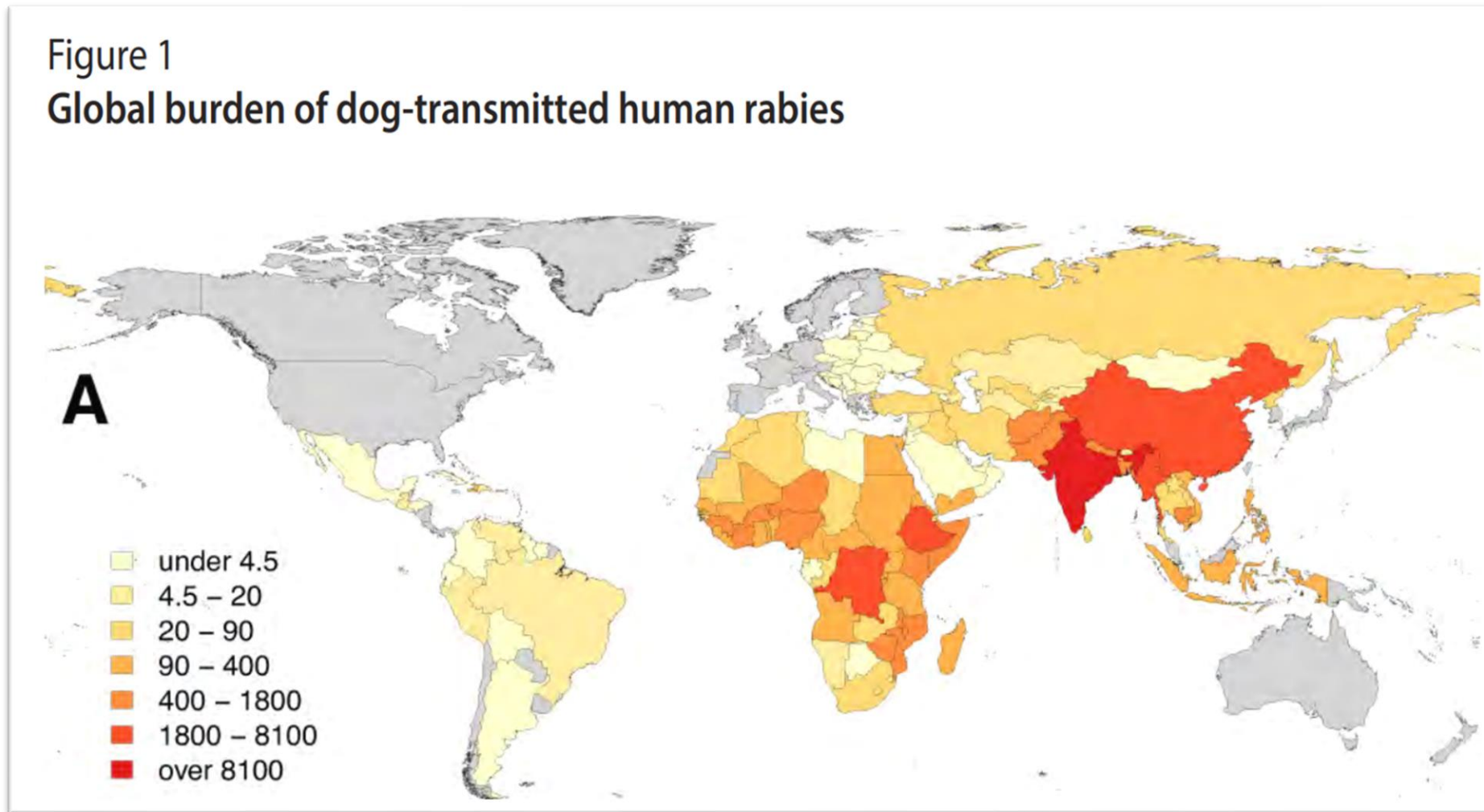
狂犬病感染のアライグマ、再び出没 米マンハッタン

© 2019 03 10 Sun posted at 17:28 JST

PR



イヌによる人の狂犬病死亡者数



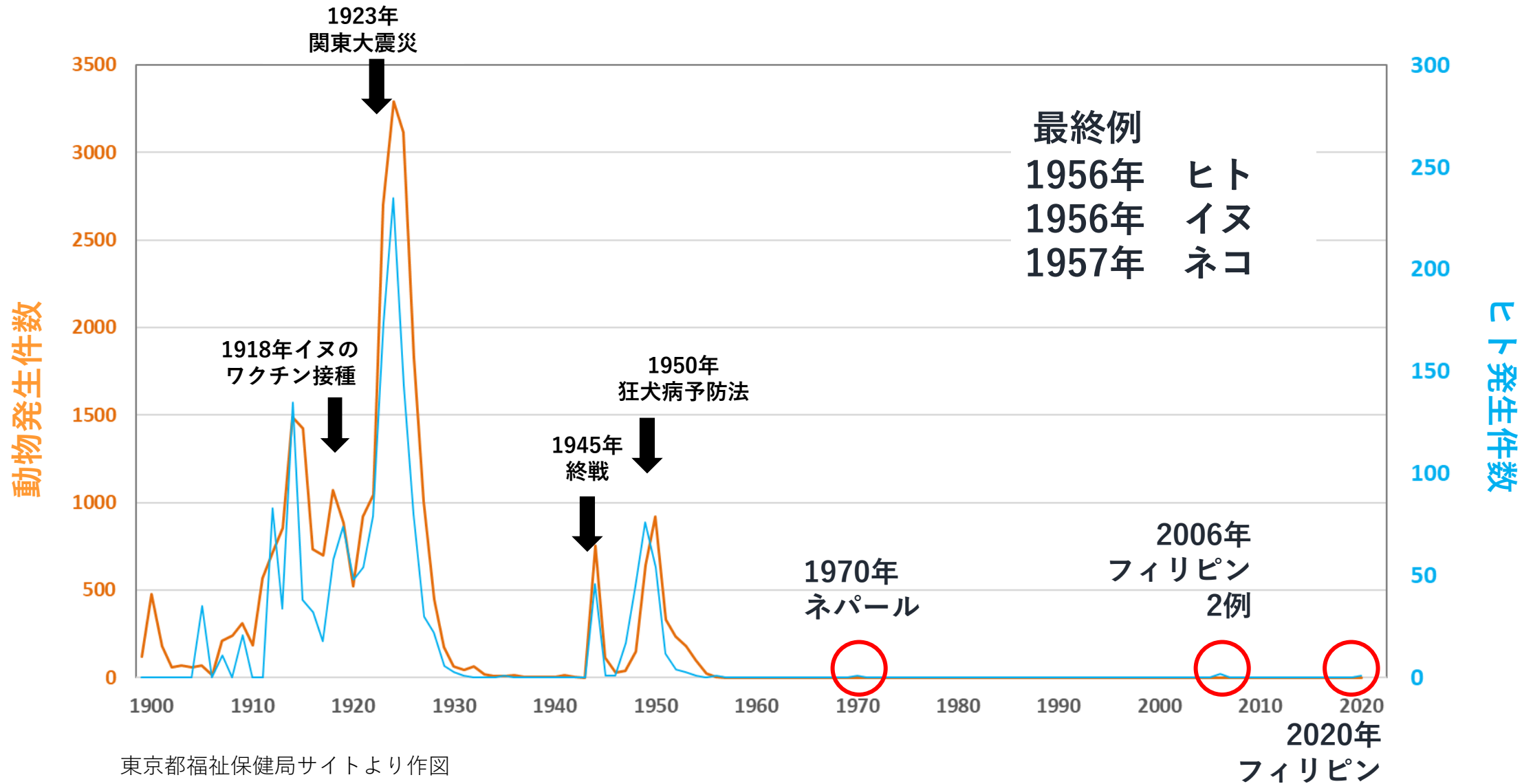
報告によると年間で推計59,000人が死亡しており、その感染のほとんどがアジア(約37,000人)とアフリカ(約21,500人)で報告されている([Katie H, 2015](#))。

狂犬病の疫学（国内）

- ヒトでの国内感染症例は1956年を最後に発生がない
- 動物（猫）での国内感染症例は1957年を最後に発生がない
 - 犬での国内感染症例は1956年の6例が最後
- その後のヒトでの輸入感染症例
 - 1970年にネパールでの感染例1例
 - 2006例にフィリピンでの感染例2例
 - 2020年にフィリピンでの感染例1例

	1953年	1954年	1955年
死亡者数	3人	1人	0人
犬の発生数	176頭	98頭	23頭
1956年	1970年	2006年	2020年
1人	1人(※1)	2人(※2)	1人(※3)
6頭	発生なし	発生なし	発生なし

日本における狂犬病の発生数



2020年 狂犬病輸入症例（豊橋）

患者：30代 外国籍（フィリピンより来日） 男性

- 2019年9月 フィリピンで犬に左足首を咬まれる→受診なし
- 2020年2月14日 来日
- 5月11日 体調不良（足首の痛み）
- 5月13日 医療機関受診（食欲不振，腰痛，恐水症状）
- 5月14日 医療機関受診（腹痛，嘔吐，幻覚症状）
- 5月15日 近所を徘徊するなど神経症状が進行
- 5月18日 豊橋市の医療機関を受診後入院（救急→神経内科）
- 5月19日 医療機関から豊橋市保健所に連絡→感染研に連絡
- 5月20日 検体到着→PCR検査
- 5月21日 シークエンス検査→関係各所に検査結果報告
- 5月22日 感染研より豊橋市保健所に検査結果報告書提出
医療機関から豊橋市保健所に発生届提出
- 6月13日 入院先にて死亡

狂犬病の感染と発症

⑤ ウイルスが脳に到達し，致死性脳炎が引き起こされる。

④ ウイルスが脊髄に侵入

③ ウイルスが神経細胞を伝って末梢神経系から中枢神経系に侵入

② ウイルスが咬傷部近くの筋肉で増殖

⑥ ウイルスが唾液腺および他の臓器にも広がる。



咬まれた部位が頭部に近いほど発症は早くなる。
一旦発症した場合は致死率ほぼ100%。

① 狂犬病にかかった動物に咬まれる際に唾液中の狂犬病ウイルスが体内に侵入する。

©Peason Education, Inc.

狂犬病の潜伏期間

- 多くの場合は2-3か月
- 1年を超える潜伏期間は2-3%程度、最長8年までの報告あり
([Torrey AB, 2014](#))
- 曝露の場所やウイルス量にもよるが最短では5日間程度
- 唾液中にウイルスが分泌されるようになるのは発症後であり、発症前の動物に感染性はない
- 犬、猫、フェレットは咬傷後10日間発症発症がなければ感染はないと判断できる

ヒトの狂犬病の病期及び症状

潜伏期

2～3ヶ月(5日～8年)
無症状

前駆期

2～10日
発熱，搔痒，知覚過敏，疼痛

急性神経 症状期

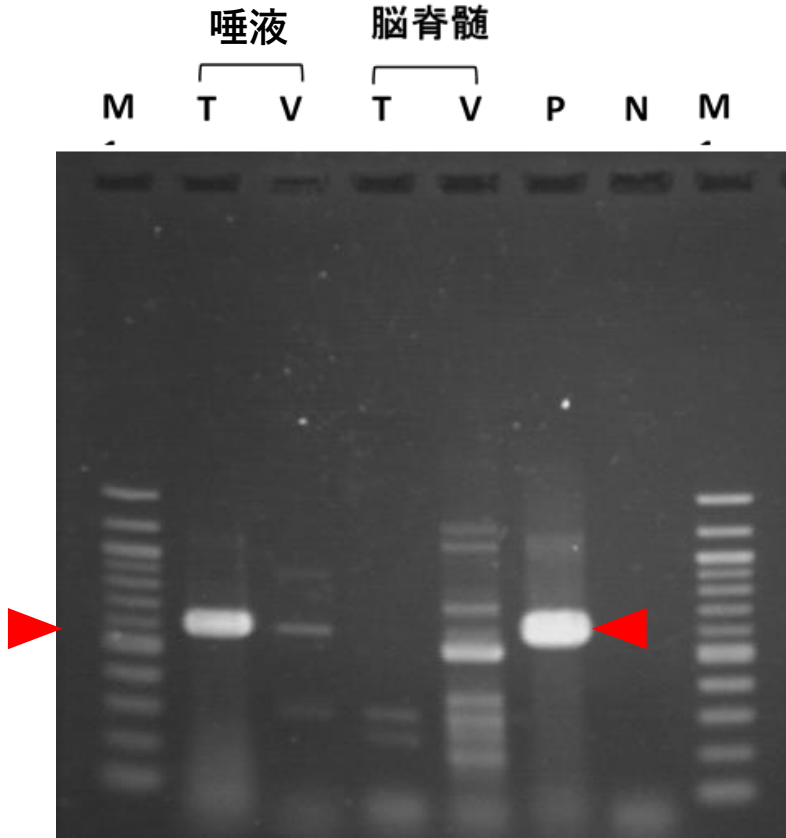
2～7日
発熱，嚥下障害，けいれん，恐水症，恐風症，不安，錯乱，幻覚，麻痺

昏睡期

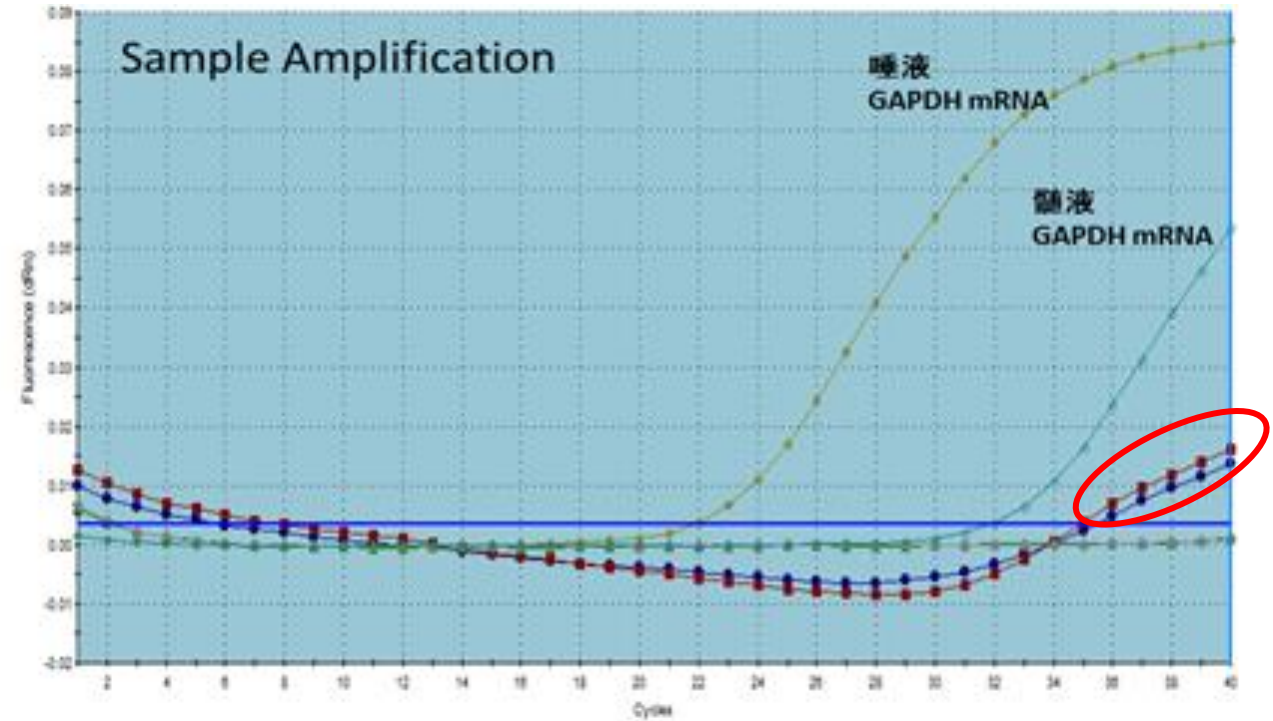
低血圧，呼吸不全，不整脈

2020年輸入症例（遺伝子検査）

Conventional RT-PCR



Real-time RT-PCR



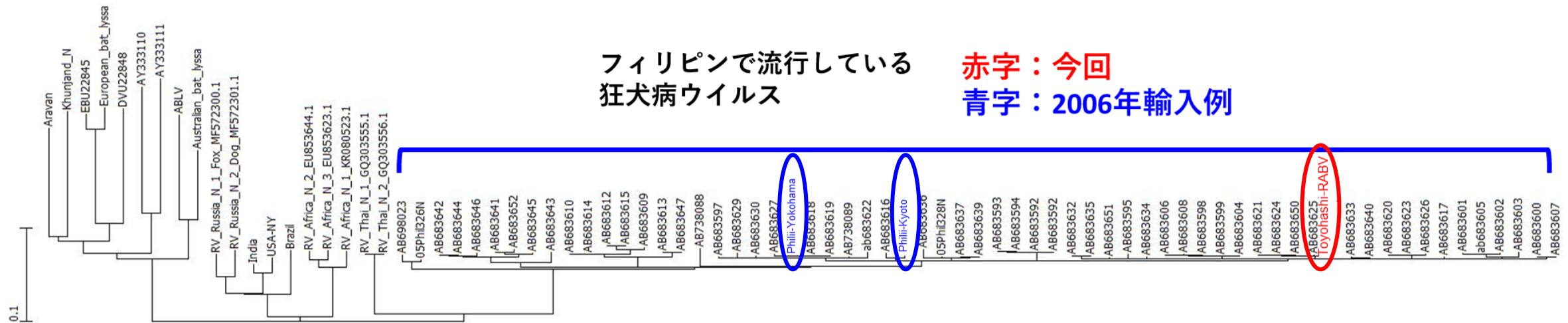
赤：唾液(狂犬病)
青：唾液(狂犬病)×10希釈

■患者唾液サンプルより狂犬病ウイルスゲノムが検出された

2020年輸入症例（系統樹解析）

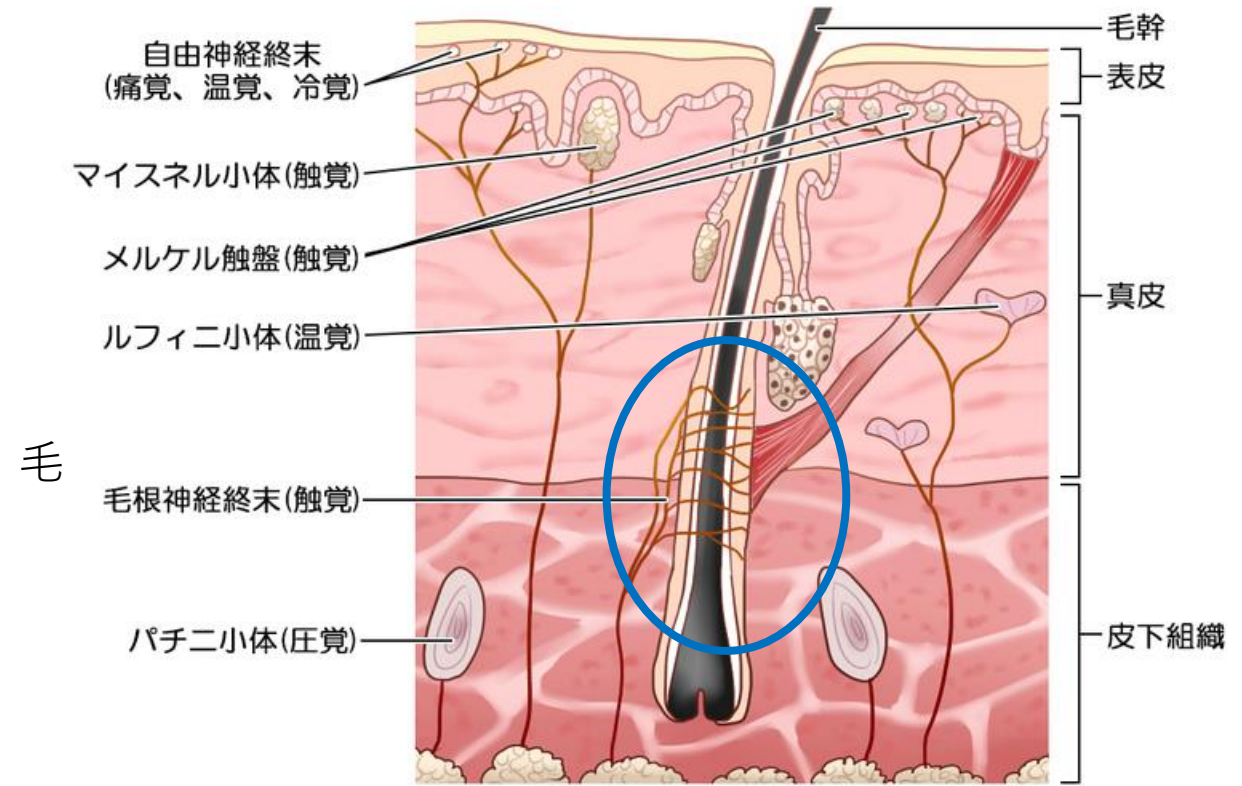
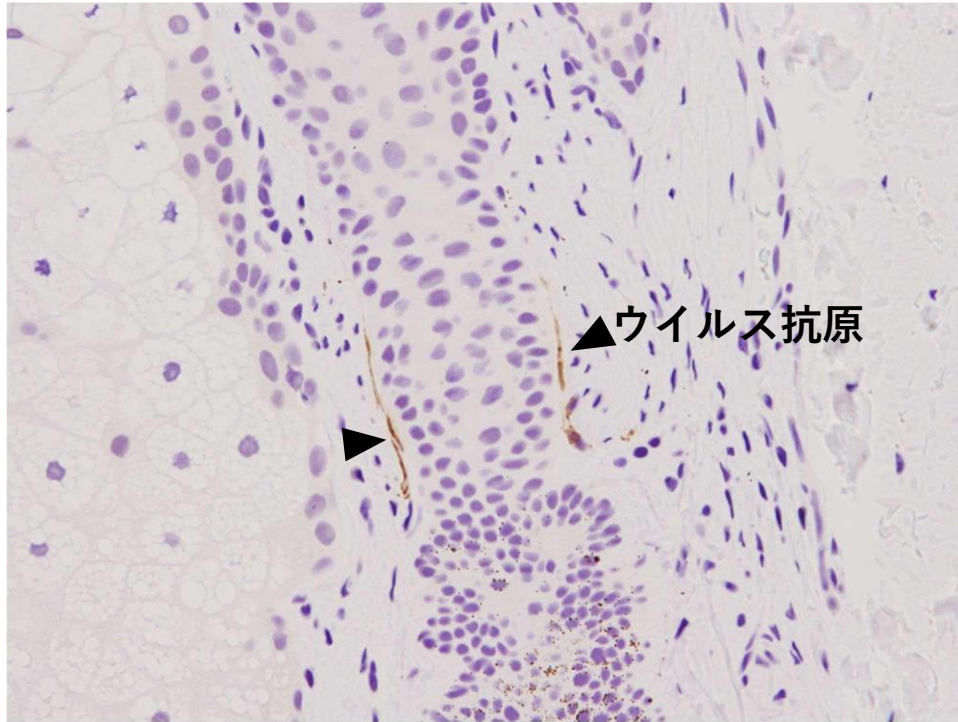
狂犬病ウイルス以外の
リッサウイルス属

狂犬病ウイルス



フィリピンの株と同じ系統に属しており、フィリピンで感染したことが示唆された。

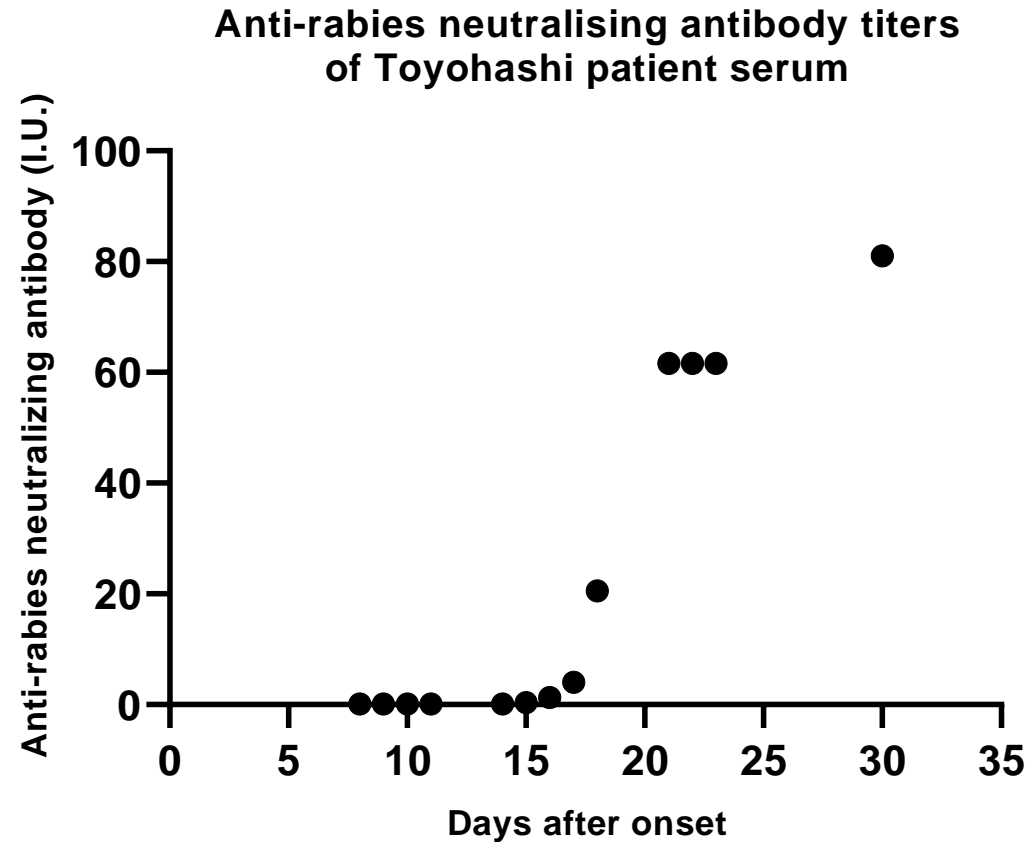
2020年輸入症例（病理学的検査）



出典：medicalnote.jp

■ 神経細胞にウイルス抗原陽性細胞が認められた
 （ネグリ小体は状態によって見られないことも多いため、近年は免疫染色がおもに使用される。）

2020年輸入症例（中和抗体価）



- これまでの報告と同じように発症後2週間以上経過してからようやく中和抗体が検出された。

2020年輸入症例の確定診断後の対応

●治療：対症療法

挿管，鎮痛，抗けいれん

ミルウォーキープロトコル（効果不明）

●暴露の可能性のある医療スタッフ等への

暴露後ワクチンの接種

→医師 1名，看護師 13名，病理関係者 2名，
清掃業者 2名

●適切な感染対策の実施

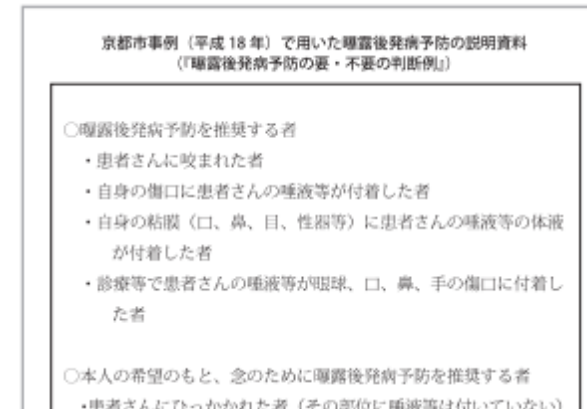
個人防護具，医療廃棄物

（患者および家族への精神的ケア）

B, 調査結果にもとづく狂犬病発生の拡大防止のための措置 19

（4）PEP 適用者リストの作成

保健所は、PEP を適用した者のリストを作成し、対策の資料として保管する。



狂犬病発生ガイドライン2013 B-IV 接触者対応 (3) p18

CDC Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives. Protecting People.

Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)

CDC

Human Rabies — Virginia, 2017

Weekly / January 4, 2019 / 67(5152):1410-1414

Julia Murphy, DVM¹; Costi D. Sifri, MD²; Rhonda Pruitt³; Marcia Hornberger⁴; Denise Bonds⁵; Jesse Blanton, DrPH⁶; James Ellison, PI
Miriam Shiferaw, MD⁷; Crystal Gigante, PhD⁸; Edgar Condor⁹; Karen Gruszynski, PhD¹⁰; Ryan M. Wallace, DVM¹¹ [View author affiliations](#)

[View suggested citation](#)

Summary

What is already known about this topic?

Canine rabies was eliminated from the United States in 2004, but remains endemic in 122 countries. Since 2008, nine persons have died from rabies in the United States following a rabies exposure abroad.

What is added by this report?

A U.S. citizen was bitten by a puppy while in India; rabies postexposure prophylaxis was not sought. The traveler developed rabies upon return to the United States and died during hospitalization. Seventy-two health care providers were exposed to infectious materials. Treatment for exposures cost approximately \$235,000.

米国市民がインドから帰国後に狂犬病を発症し死亡。72人の医療従事者が感染曝露した。曝露治療には約235,000ドルを要した。

狂犬病の予防

- 致死率がほぼ100%であるため、症前の対応がほぼ全て
 - 対応方法の知識があるだけでもかなりの発症は予防できる
- 流行地域が広く、海外では哺乳類の動物に触らない、近づかないのが基本
- 動物との曝露の頻度は低くない
- 曝露があったら、海外であっても、すぐに医療機関を受診
- 狂犬病の予防に限らず、咬傷は十分に適切な水でよく洗う
- 医療アクセスが悪い、免疫グロブリンが入手できないこともよくあるので、確実な予防には渡航前の曝露前接種がお勧め
 - 一度免疫を獲得すれば記憶免疫により、生涯、追加接種が有効となる



✓チェックリスト

- 多くの国が感染リスク国
- 発症後の致死率はほぼ100%
- 動物と接触してしまう機会は多い
- 事前に予防接種していても咬傷後には受診が必須
- 事前の予防接種で咬傷後の免疫グロブリン治療が不要

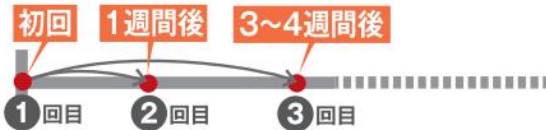
●**感染リスク** 感染動物の唾液が体内に侵入(咬まれる、引っ搔かれるなど)、動物を扱う方・狂犬病の研究者など

●**対象者** 流行地域への長期滞在者。衛生状態の悪い国や地域への渡航者

●接種方法

曝露前接種

狂犬病 [ラビピュール][Verorab]



世界保健機関は2回の接種でも十分な免疫が獲得できるとの見解を示しています。3回の接種が間に合わない場合等には、2回の接種の対応もご相談下さい。



●**有効期間** 一般的には追加接種は不要、リスクの高い職業などに限り2—5年毎

曝露後接種

事前の接種が3回以上の場合



事前の接種が3回未満の場合 (代表的なケース)



●免疫グロブリンは入手できない地域がある。

ポイント

- 曝露前予防が十分ではない場合には、曝露後に国内で流通のない免疫グロブリンを接種する必要がある
- グロブリンは日本では利用できない
- 一般の渡航者での追加接種は、曝露後に適切な接種が可能であれば不要とされる

[NCGMトラベルクリニック資料: トラベラーズワクチン 予防接種を受けるにあたって2020](#)

○ 狂犬病曝露後予防の適応について⁹⁻¹⁰⁾

曝露のカテゴリー	狂犬病の感染が否定できない動物	曝露後予防の推奨
カテゴリー1	動物に触れたり、餌をやったり、無傷の皮膚をなめられる（曝露なし）	なし
カテゴリー2	皮膚を直接軽く咬まれる、出血はないが皮膚に擦り傷ができる（曝露）	直ちに狂犬病ワクチンによる曝露後予防を開始するが、咬んだ動物が10日間の観察期間後も健康である場合、適切な検査による評価で感染がないことが証明された場合には治療を中止する。コウモリとの曝露が関与している場合にはカテゴリー3として扱う。
カテゴリー3	1回以上の咬傷または引っ掻き傷、動物の唾液との粘膜または傷との接触、コウモリとの直接接触による曝露（濃厚曝露）	直ちに狂犬病ワクチンによる曝露後予防を開始し、狂犬病免疫グロブリンの注射（国内未承認）を暴露後予防の開始後できるだけ早く投与する（予防接種開始から7日間以内）。咬んだ動物が10日間の観察期間後も健康である場合、適切な検査による評価で感染がないことが証明された場合には治療を中止する。

狂犬病ワクチン

- 国内で流通する狂犬病ワクチンは国内承認されたKMバイオロジクスの製造する組織培養不活化狂犬病ワクチンに加えて、2019年3月にGSKの製造する狂犬病ワクチン、ラビピューール筋注用が製造販売承認され、7月26日に国内での販売が開始された。
- また、これまで、国内でKMバイオロジクスの製造する狂犬病ワクチンの生産量が年間4～5万本程度と供給量に制限があることから、2006年12月8日に狂犬病ワクチンを、流行地域からの帰国者で犬等に咬まれた者、狂犬病の流行地域に渡航する者で犬等に接触する可能性が高い者に優先的に接種すること等を示唆する通知（[医政経発第1208004号](#)）が発出される等の問題があり、薬監証明制度に基づき、海外から医師個人により輸入された国内未承認のワクチンも広く流通している。

2019年7月

医療関係者 各位

KMバイオロジクス株式会社
熊本県熊本市北区大窪一丁目6番1号

『組織培養不活化狂犬病ワクチン』欠品のご案内

謹啓

時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、KMバイオロジクス株式会社（以下、弊社）が製造販売する、組織培養不活化狂犬病ワクチン（以下、本剤）は、特殊な SPF 有精卵[※]を国外から調達する必要がある上に、増殖性が低い株であるため、その供給量に限界があることから国内の需要を満たすことが困難な状況が長年続いており、大変ご迷惑をおかけしております。

この様な状況をうけて、弊社では国内の狂犬病ワクチンの安定供給を実現するために、本剤に代わる乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン（以下、導入品）の国内導入の共同開発を進め、今般、共同開発先において導入品の製造販売承認を取得し、発売することとなりました。本剤は在庫消尽をもって欠品となりますが、導入品のご使用にあたりましては、共同開発先に状況のご確認を頂き、引き続き狂犬病ワクチンの安定供給にご支援いただきますようお願い申し上げます。

なお、本剤は導入品との互換性に関する臨床試験等は行われていません。また、接種経路ならびに接種スケジュールが大きく異なるため、ご使用の際にはご注意ください。

接種希望者の皆様、医療関係者の皆様並びに関係される皆様に多大なご迷惑をおかけしますことをお詫び申し上げますとともに、諸事情ご賢察の上、ご理解とご協力を賜りますようお願い申し上げます。

※SPF(Specific Pathogen Free)有精卵:特定された微生物や寄生虫が存在しない有精卵

敬具

<本件に対するお問合わせ先>

KMバイオロジクス株式会社 くすり相談窓口

フリーダイヤル：0120-345-724

受付時間：月曜～金曜日 9:00～17:30（土日・祝日・会社休日を除く）

- 2019年7月以降、KMバイオロジクスの製造するワクチンは欠品していることから、国内承認されている狂犬病ワクチンはGSKの提供するラビピュールワクチンのみとなっている

狂犬病ワクチン製剤の比較(NCGMの例)

2020年8月19日作成

国内承認ワクチン		国内未承認ワクチン
ラビピュール	ワクチン名称	Verorab®
インド等の海外	生産国	フランス等の海外
筋肉注射 1.0mL 3回	曝露前接種方法	筋肉注射 0.5mL 3回
海外70カ国以上	承認国数	海外100カ国以上
あり	WHO事前承認	あり
あり	国内承認	なし（薬監証明制度）
あり	医薬品副作用 被害救済制度	なし（自社補償制度）
同製剤で接種	曝露後の予防接種	原則、別製剤で接種 （互換性あり）
14,000円/本	通常価格（税抜）	11,000円/本

よくある質問 1

国内で動物に咬まれましたが狂犬病が心配です。

- 日本では60年以上狂犬病の国内感染は起きていません
- 狂犬病に感染した動物国内に輸入されないように狂犬病予防法に基づいて、イヌ、ネコ、アライグマなどが輸入検疫の対象とされ、イタチ、アナグマ、コウモリ、サル、タヌキ、ハクビシン、プレーリードッグ、ヤワゲネズミが輸入禁止指定動物とされています。
- 狂犬病の感染リスクは極めて低く、狂犬病の曝露後予防は原則不要ですが、破傷風の曝露後予防を含めた動物咬傷に対する治療が必要となるため、医療機関を受診して適切な治療を受けてください。

よくある質問 2

曝露前接種は3回ではなくて、2回でも良いと聞きました。何回接種を受けるべきですか？

- 国内承認では3回接種と規定されています。
- WHO position paperでは、7日間隔での2回の接種でも99.5%が免疫を獲得できることから2回接種を推奨してます（2回目は7日後に接種できない場合は1年以内に接種する必要がある）
- 2回のみでの曝露前接種後、流行地域で狂犬病への曝露を疑われた場合、帰国後の曝露後接種において、曝露前接種を完了している場合に適応される、免疫グロブリンが不要で、0, 3日での曝露後2回接種を適応させるかどうかの議論が必要になる
- リスクとベネフィットを踏まえた症例ごとの対応が必要とされる

よくある質問 3

以前、曝露前接種を国産のKMバイオロジクスの製造した狂犬病ワクチンで行いましたが、現在、同製剤が利用できません。海外で動物に咬まれて帰国した場合、どのように対応したら良いですか？

- 日本で承認されて曝露後予防を保険診療で行えるGSKの狂犬病ワクチンラビピュールとKMバイオロジクスのワクチン製剤は精製ニワトリ胚細胞培養による製法が同じであり、互換性は国内の2つの臨床研究で少数ながら確認されています([Naohide T, 2002](#))([Kei Y, 2019](#))。
- 医学的には、必ずしも曝露後接種を最初から接種しなおす必要はないと考えられますが、発症後の致命率の高さに鑑みて、感染のリスク、被接種者の意向等を踏まえて症例ごとの評価と調整が必要になります。

Take home message

- 海外で狂犬病の感染リスクとなる動物との接触頻度は高い
- 狂犬病は発症後の致死率は非常に高い
- 狂犬病の予防は、知識と予防接種による一次予防が大切
 - 流行地域では動物（哺乳類）に近づかない、触らない
 - 曝露があった場合には、直ぐに医療機関を受診する
- 国内での感染症例はないが、海外渡航時には曝露前の予防接種を検討（その他の感染症予防と併せて検討）

- ご質問等は下記まで

Email address: mgujiie@hosp.ncgm.go.jp