



— Zoonosis 各論 —

I. 犬・猫の咬搔傷感染症

各論 4. 狂犬病

～ 紀元前から知られた Zoonosis ～

高山直秀 東京都立駒込病院 小児科

1. 日本における狂犬病をめぐる状況

狂犬病は、4,300年以上も前の法律に、犬に咬まれた者が狂犬病で死亡した場合には飼い主が罰金を支払えとの条文が残されている代表的な Zoonosis であり、その独特の臨床像と、ほぼ 100% の致命率のため、古くから恐れられてきた疾患である。日本でも第 2 次世界大戦後の社会的混乱時に狂犬病が流行し、1949 年には狂犬病死亡者が 76 例報告された。1950 年に獣医師の原田雪松議員らの努力により狂犬病予防法が成立し、飼育犬の登録、飼育犬に対する狂犬病ワクチンの義務接種、放浪犬の取り締まりなどの対策が進められ、その結果、1957 年以降、ヒトの狂犬病も、犬や猫の狂犬病も、国内発生は見られなくなった¹⁾。

長期間狂犬病の国内発生が見られない状態が維持されたためか、日本人の狂犬病に対する警戒心が極端に薄れて、国内では犬への狂犬病ワクチン接種は不要との見解が声高に叫ばれ、狂犬病常在地で不用意に犬や猫などを撫でようとして咬傷を受ける日本人渡航者が増加する事態が生じている。

そのような状況下で、2006 年 11 月に京都市内の病院を受診した男性と、横浜市内の病院を受診した男性が、続けて狂犬病と診断された。国内での狂犬病患者発生は、1970 年ネパールで犬に咬まれ、帰国後狂犬病を発症した男性以来、36 年ぶりのことであった。患者は 2 例とも 60 歳代の男性で、いずれもフィリピンで飼い犬に咬まれていた^{2,3)}。筆者はすでに、

狂犬病は過去の病気ではないこと、日本で再び狂犬病が発生するとすれば、ヒトの輸入狂犬病が最も可能性が高いことを以前に指摘した⁴⁾。長く狂犬病発生がないため、当時でも、狂犬病に対する警戒感も狂犬病に関する情報も不足していたからである。

前述の 2 例は、狂犬病そのものも、フィリピンが狂犬病常在地であることも知らなかったのであろうか。それとも、フィリピンでは適切な狂犬病暴露後発病予防が受けられなかったのであろうか。フィリピンで後に狂犬病と判明した犬に咬まれた事例を紹介する。事例は、61 歳・男性、フィリピンに滞在中、知人の飼い犬に左上肢を咬まれた。同日、加害犬に歩行障害が現れたことから狂犬病を疑い、病院を受診して狂犬病ワクチンと破傷風トキソイドの注射を受けた。間もなく加害犬が死亡したため、研究所に検査を依頼したところ、狂犬病ウイルス陽性であった。このため、さらに狂犬病ワクチン接種を続け、発病を免れた⁵⁾。すなわち、フィリピンで狂犬病暴露後発病予防を受けられることも、加害動物の狂犬病検査を依頼することもできる。前述の輸入症例の場合も、狂犬病に関する知識があれば、フィリピンで狂犬病暴露後発病予防を受けて、狂犬病を免れ得たはずである。

2. 狂犬病の感染経路および症状

狂犬病は、リッサウイルスに属する狂犬病ウイルスによって引き起こされる。狂犬病ウイルスは発症



した動物の唾液中に排泄されるため、動物咬傷が主な感染経路となる。狂犬病患者から医師や看護師へ感染するといったヒト-ヒト感染例の報告はない。これまで報告されたヒト-ヒト感染は、すべて角膜移植や腎移植などの臓器移植を介した感染例である(表1)。

咬傷を介して体内に侵入した狂犬病ウイルスは、咬傷部位付近の筋肉細胞内で増殖した後、神経筋接合部から神経細胞内に侵入し、ゆっくりと上行し、やがて脊髄に達する。

脊髄に達するまでの期間が潜伏期であり、ヒトの場合、普通1~3カ月といわれている。ウイルスが脊髄に達すると、一度治癒した咬傷部位の疼痛、かゆみ、知覚異常などがほぼ半数の患者にみられ、発

熱、頭痛、筋肉痛、倦怠感などの症状もある(前駆期)。2~10日の前駆期の後に急性神経症状期に入り、患者は強い不安感、精神的動揺、異常行動、見当識障害、幻覚、けいれん発作、あるいは麻痺といった症状を現す。約60%の患者に、水を飲もうとするとときや冷たい風が頬に当たったときに、咽頭喉頭部の激しい有痛性のけいれん発作が起こる。このため患者は水分摂取を拒否し、風を避ける(恐水症、恐風症)。

急性神経症状期は2~10日ほど続くが、この間に意識状態が徐々に悪化し、昏睡に陥り、やがて死亡する⁶⁾。一度発病した狂犬病に対する有効な治療法はいまだに確立されていない。これまで狂犬病発病後に救命できた症例は6例報告されているにすぎ

表1 臓器移植による狂犬病感染例

患者	発生日	発生日	移植臓器	潜伏期	提供者病名
37歳・女性	米国	1979	角膜	4.5週	髄膜炎
36歳・男性	フランス	1980	角膜	33日	脳炎
41歳・女性	タイ	1981	角膜	22日	意識障害
25歳・男性	タイ	1981	角膜	31日	意識障害
62歳・男性	インド	1987	角膜	2日	不明
48歳・男性	インド	1987	角膜	248日	不明
40歳・男性	イラン	1994	角膜	26日	食中毒
35歳・男性	イラン	1994	角膜	40日	食中毒
53歳・男性	米国	2004	肝臓	21日	くも膜下出血
50歳・女性	米国	2004	腎臓	25日	くも膜下出血
18歳・男性	米国	2004	腎臓	27日	くも膜下出血
55歳・女性	米国	2004	血管	27日	くも膜下出血

注)他に、ドイツで心臓発作が原因で脳死と判定された女性から臓器移植を受けた6名中3名が狂犬病を発症したとの報告がある。

表2 狂犬病救命例

患者	発生日	発生日	感染源	受傷部位	潜伏期	回復期間	後遺症
6歳・男性	米国	1970	コウモリ(a)	左手指	20日	6カ月	なし
45歳・女性	アルゼンチン	1972	犬(b)	左腕	21日	13カ月	なし
32歳・男性	米国	1977	実験室内感染	経気道感染	14日	3カ月	失語症
9歳・男性	メキシコ	1992	犬(a)	顔面	19日	不明	四肢麻痺、黒内障
6歳・女性	インド	2000(c)	犬(b)	顔面、両手	16日	6カ月	四肢硬直、不随運動
15歳・女性 ¹⁾	米国	2004	コウモリ(d)	左手指	約1カ月	不明	ほとんどなし

a 脳組織検査にて狂犬病を確認 b 臨床診断のみ c 記述から推定 d 検査も観察もできず

1) 本症例は、狂犬病ワクチンもヒト狂犬病免疫グロブリンの投与も受けず、人工呼吸管理および強力な鎮静処置などを受けた後救命され、社会復帰できた最初の症例である。この症例に対して実施された治療法は一部修正されて、Milwaukee Rabies Protocol(MRP)として公開されている。

ない(表2)。うち1例は感染前に狂犬病ワクチン接種を受けていた研究者であるので⁷⁾、感染前のワクチン接種歴がない救命例の報告は5例であり、さらに狂犬病ワクチンもヒト狂犬病免疫グロブリン(HRIG)の投与も受けずに救命できた例は、2004年に人工呼吸管理および強力な鎮静処置を受けた後救命された1例のみである⁸⁾。しかし、学術誌上本法に従った救命例の報告がない一方で、救命失敗例が報告されている^{9、10)}。

3. 狂犬病暴露後発病予防

狂犬病動物に咬まれた後、狂犬病死を免れる唯一の手段は、1885年にパスツールがフランスのアルザス地方で狂犬病の犬に咬まれた少年に初めて試みて成功した、狂犬病ワクチン接種による狂犬病暴露後発病予防である。

WHOは、ヒトが狂犬病の危険がある動物に咬まれた場合には、直ちに傷口を洗浄、消毒し、ヒト狂犬病免疫グロブリン(HRIG)を体重1kg当たり20IU注射するとともに、組織培養狂犬病ワクチンを、初回接種日を0日として、0、3、7、14、28日の5回接種するように勧告している(エッセン方式)¹¹⁾。国産狂犬病ワクチンの場合には、90日に6回目の接種を行うよう指示されているが、国産狂犬病ワクチンを0、3、7、14、28日の5回接種した後は十分な抗体産生が見られるので、危険度が低い暴露例では5回の接種でよい¹²⁾。

エッセン方式とは別に、タイでは狂犬病ワクチンを皮内接種で投与する暴露後発病予防が行われている(タイ赤十字方式)。この方式では、狂犬病ワクチン0.1mLを0、3、7日には2カ所に、28日と90日には1カ所に皮内接種するか、28日にも2カ所に皮内接種する¹¹⁾。

なお、米国疾病管理予防センター(CDC)から、動物実験、臨床研究、疫学調査結果に基づいて、HRIGを併用した狂犬病ワクチン4回接種(0、3、7、14日に接種)による狂犬病暴露後発病予防方式の勧告がなされているが¹³⁾、国産狂犬病ワクチン4

回接種による狂犬病暴露後発病予防の有効性が確認されていないばかりか、HRIGが市販されていない日本では、本予防方式を採用できる環境にない。

エッセン方式による狂犬病暴露後発病予防を指示通り受けても、狂犬病を発病した症例は報告されており¹⁾、確実に狂犬病死を免れるためには、下記の暴露前免疫が必要である。

4. 暴露前の狂犬病予防法

パスツールが開発した狂犬病ワクチンや、その後世界中で広く用いられたセンプル型ワクチンのような動物の神経組織で狂犬病ワクチン株ウイルスを増殖させて製造した神経組織由来ワクチンには、重大な神経系障害を引き起こす可能性があったため、狂犬病動物に咬まれる前にワクチン接種をすることは行われなかった。しかし、副反応がほとんどない組織培養由来狂犬病ワクチンが開発されてからは、狂犬病動物に咬まれる前に、危険が予想される人びとへの予防接種が可能になった(暴露前免疫)。暴露前免疫は組織培養由来狂犬病ワクチンを3回接種して基礎免疫完了とされている。基礎免疫完了後に危険動物に咬まれた場合には、あらためて少なくとも2回(0日と3日)のワクチン接種を行うよう指示されている。なお、この場合HRIGの注射は不要となる¹¹⁾。

国産狂犬病ワクチンによる狂犬病基礎免疫は、狂犬病ワクチンを0、1、6カ月に接種して行うよう指示されている。多くの渡航者は海外渡航が決定してから出国までの時間が1~2カ月程度なので、日本式の接種予定で3回の接種を完了することは困難である。次善の策として、狂犬病が常在する地域に長期滞在する人びとや医療機関から離れた地方を旅行する人びとは、出発前に少なくとも2回の狂犬病ワクチン接種を済ませておき、咬傷を受けたら直ちに狂犬病ワクチン接種を受けることが勧められる¹⁴⁾。狂犬病常在地で動物を扱う予定のある渡航者は、国産狂犬病ワクチンを0、7、21または28日に注射するWHO方式で暴露前免疫を受けることも可能で



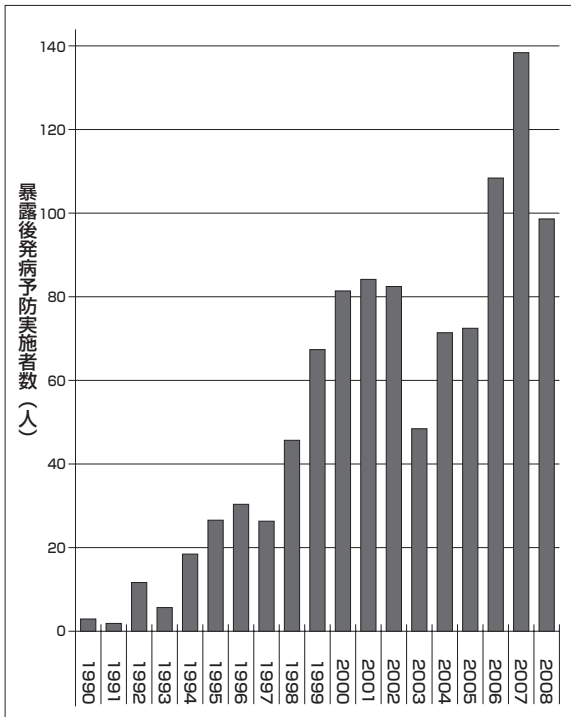
ある¹⁵⁾。

前述のように、3回の暴露前免疫を受けておけば、HRIGの注射は不要となる。HRIGは世界的に不足しており、狂犬病常在地でも入手できるとは限らず、日本では市販されていない。このため、狂犬病暴露後発病予防の効果を確実にして狂犬病死を免れるために、暴露前免疫が推奨されている。

5. 再び日本における狂犬病をめぐる状況

2006年に2例の輸入狂犬病が発生したが、その後日本人の狂犬病に対する備えが改善しているようには思えない。飼育犬の狂犬病ワクチン接種率は実質50%程度に低迷しており、ヒト用狂犬病ワクチンを常備し、狂犬病暴露後発病予防を実施できる医療機関は極めて少数である。現状では海外から検疫の網

図1 当院における年別狂犬病暴露後発病予防実施者数

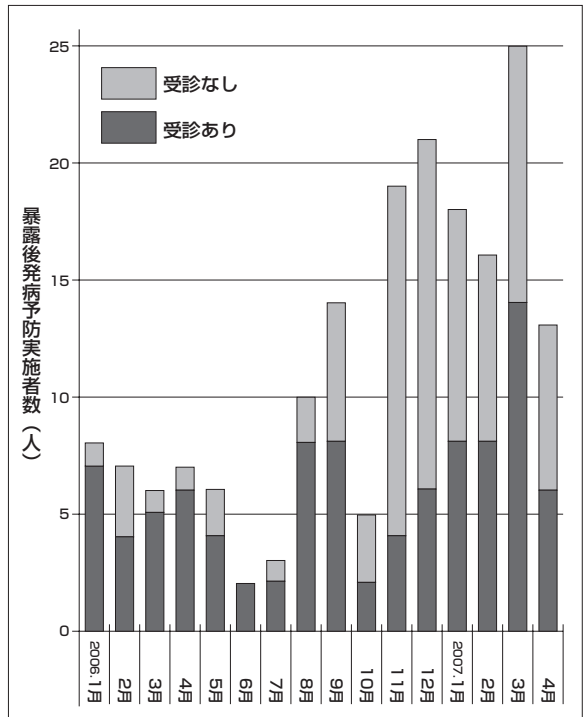


1990年から海外の狂犬病常在地で犬などの狂犬病危険動物による咬傷などを受けた被害者が狂犬病暴露後発病予防を受けるために当院を受診し始めた。その後2000年までは年々受診者数が上昇し、SARS流行の影響によりアジアへの旅行者が減少した2003年を除いて71～84名程度であった。しかし、2006年11月に狂犬病患者が2例発生した後は狂犬病暴露後発病予防希望者が急増し、2007年には年間138名に達したが、その後は減少に転じた。

をくぐって狂犬病動物が日本に侵入し、日本で犬など動物の狂犬病が再発生することは考えにくい。しかし、物流が広域化している現在では、コンテナ貨物などに紛れて海外から狂犬病感染動物が日本に侵入する可能性はゼロではない¹⁶⁾。さらに、狂犬病では病気発生そのものに加えて、それによるパニックが大きな社会的影響をもたらすであろう。

2006年11月に輸入狂犬病が2例発生した直後から、狂犬病暴露後発病予防および暴露前免疫の希望者が急増し、狂犬病ワクチンの供給が増大して需要に追いつかず、暴露前免疫の実施が制限される事態が発生した。2000年以降、当院で狂犬病暴露後発病予防を受ける受診者数は、SARSが発生した2003年を除いて、年間72～84名、月平均6～7名で推移していた(図1)。2006年も1月から10月末までの受診者は月平均6.8名であったが、11月に19名、

図2 2006年1月から2007年4月までに当院ワクチン外来で狂犬病暴露後発病予防を受けた海外動物咬傷被害者数の月別推移



輸入狂犬病発生が新聞などで報道された11月以降に、暴露後発病予防実施者の数が急増した。特に2006年11月、12月には、現地の医療機関などで狂犬病ワクチン接種を受けずに帰国し(受診なし)、帰国後に狂犬病の情報を得て当院を受診した者が、現地医療機関で狂犬病ワクチン接種を受けて帰国した者(受診あり)に比較して多くなった。

12月に21名と急増した(図2)。11月を輸入狂犬病が報道された17日の前後で分けると、報道前が4名、報道後は15名であり、受診者の急増が輸入狂犬病発生に起因することは明らかであった。さらに、狂犬病常在地への赴任予定者や短期の旅行者からも狂犬病暴露前免疫の希望が多くなり、間もなく狂犬病ワクチンが入手しにくくなった。狂犬病ワクチンの需要が急激に増加して、ワクチンが品薄になったためであると考えられる。

動物の輸入狂犬病が発生した場合にも、大きな影響が予想される。それまで飼育犬に狂犬病ワクチン接種を受けさせていなかった飼い主が飼育犬への狂犬病ワクチン接種を希望して獣医師に殺到するだけでなく、飼育犬の狂犬病を恐れて飼育を放棄する飼い主、街で犬を見かけると殺さずにはいられない自称「狂犬病流行阻止団員」などが現れる可能性がある。また、犬の飼い主や犬を飼育していない人びとも、狂犬病予防のため狂犬病ワクチンを求めて数少ない狂犬病ワクチン接種医療機関に殺到し、狂犬病対策の第一線に立つ獣医師が暴露前免疫を希望しても、ヒト用狂犬病ワクチンが入手できない状況になる可能性が大きい。現在日本に狂犬病の発生がないとはいえ、獣医師をはじめ、動物の検疫に従事する人びとや特殊な動物を扱う機会の多い人びとは、緊急事態に備えて、平時に狂犬病暴露前免疫を済ませておくべきである。

6. 狂犬病ワクチン需要が急増した場合の対策

狂犬病ワクチンを製造している国内メーカーは1社であり、これまでは需要が限られていたので、狂犬病ワクチンの生産量は定期接種のワクチンに比べてはるかに少ない。また、ワクチンは急には増産できない。需要の急増があれば、品不足になることは必至である。WHOは、狂犬病ワクチンが不足する地域では皮内接種法を採用して、1人当たりのワクチン液を減量して多数の人びとに接種することを勧めている¹¹⁾。小規模な試験ではあるが、国産狂犬病ワクチンを皮内接種した場合の有効性と安全性が検

討されており、国産狂犬病ワクチンを左右の腕に0.1 mLずつ皮内接種した場合にも¹⁷⁾、0.1 mLを一方の腕に皮内接種した場合にも¹⁸⁾、抗体価の上昇がみられ、重大な有害事象はみられなかった。

今後、狂犬病ワクチンが不足する事態に備えて、さらに皮内接種法の有効性と安全性の検討を進めるべきであろう。

参考文献

- 1) 高山直秀:ヒトの狂犬病—忘れられた死の病。第2版、時空出版、2007。
- 2) 山本舜悟、岩崎千尋、大野博司、二宮 清:本邦36年ぶりの狂犬病輸入症例の報告—京都の事例。病原微生物検出情報、2007; 28: 63-64。
- 3) 高橋華子、相楽裕子、藤田せつ子、林 宏行、吉田幸子、井上 智、佐多徹太郎:36年ぶりに国内で発生した狂犬病の臨床経過と感染予防策。病原微生物検出情報、2007; 28: 64-65。
- 4) 高山直秀:狂犬病 感染・炎症・免疫。2001; 31: 129-131。
- 5) 高山直秀、菅沼明彦:海外でウイルス学的に狂犬病が確定したイヌに咬まれて帰国した三例 品川長夫監修:症例から学ぶ感染症診療のポイント。医薬ジャーナル社、2005: 106-110。
- 6) Fishbein DB, Robinson LE Rabies. N Engl J Med 1993; 329: 1632-1638。
- 7) CDC Rabies in a laboratory worker-New York. MMWR 1977; 26: 183。
- 8) CDC: Recovery of a patient from clinical rabies-Wisconsin, 2004 MMWR 2004; 53: 1171-1173。
- 9) Hemachudha T, Sungsaneewitayakul B, Desudchit T, et al. Failure of therapeutic coma and ketamine for therapy of human rabies. J Neurovirol. 2006; 12: 407-409。
- 10) van Thiel PP, de Bie RM, Eftimov F, et al. Fatal human rabies due to Duvenhage virus from a bat in Kenya: failure of treatment with coma-induction, ketamine, and antiviral drugs. PLoS Negl Trop Dis. 2009 Jul 28; 3(7): e428。
- 11) WHO: WHO expert consultation on rabies first report. WHO technical report series 931, p.67-72, Geneva, 2005。
- 12) 高山直秀、菅沼明彦、笠井大介、倉井大輔:外国製狂犬病ワクチンに引き続き国産狂犬病ワクチンで狂犬病暴露後発病予防を受けた人々における抗狂犬病抗体価。感染症学誌、2002; 76: 882-887。
- 13) CDC Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies. MMWR 2010; 59, RR-2: 1-9。
- 14) 菅沼明彦、高山直秀、柳澤如樹、西村昌晃:狂犬病暴露前免疫の暴露後発病予防に対する効果。感染症学誌、2010; 84: 474-475
- 15) 柳澤如樹、高山直秀、菅沼明彦:国産狂犬病ワクチンを用いたWHO方式による狂犬病暴露前免疫の検討。感染症学雑誌、2008; 82: 441-444。
- 16) 高山直秀、佐藤 克、菅沼明彦:中国からのコンテナに潜んでいたネコに咬まれて狂犬病暴露後発病予防を受けた1例。東獣ジャーナル、2008; No.503: 06-17。
- 17) Shiota S, Khawplod P, Ahmed K, Mifune K, Nishizono A A pilot study on intradermal vaccination of Japanese rabies vaccine for pre-exposure immunization. Vaccine 2008; 26: 6441-6444。
- 18) 柳澤如樹、高山直秀、中山栄一、菅沼明彦:WHO接種スケジュールに従った国産狂犬病ワクチン皮内接種方式の検討。感染症学誌、2010; 84: 313-314。