

国産狂犬病ワクチンを用いた WHO 方式による 狂犬病曝露前免疫の検討

¹⁾ 東京都立駒込病院感染症科, ²⁾ 同 小児科
柳澤 如樹¹⁾ 高山 直秀²⁾ 菅沼 明彦¹⁾

(平成 19 年 11 月 7 日受付)

(平成 20 年 6 月 12 日受理)

Key words: rabies, pre-exposure immunization, vaccine

要 旨

本邦での狂犬病曝露前免疫は、組織培養不活化ワクチン 1 回量 1.0mL を 4 週間隔で 2 回、その後 6~12 カ月後に 1 回皮下注射する方式が標準である。この方式では、多くの渡航者にとって、時間的な制約から 3 回の基礎免疫を完了することは極めて困難である。WHO では曝露前免疫を行う方法として、初回接種日を 0 日として、0, 7, 28 日に狂犬病ワクチンを接種することを推奨している (WHO 方式)。WHO 方式を用いれば、1 カ月で基礎免疫を完了することが可能であるが、国産の組織培養不活化狂犬病ワクチンを用いて、WHO 方式による曝露前免疫の有効性や安全性は、これまで検討されていない。

同意を得た健康成人 26 名を対象に、国産の狂犬病ワクチンを WHO 方式に従って 0, 7, 28 日に接種し、血中抗狂犬病抗体価の測定を 2 回目接種直前 (7 日目)、2 回目接種 3 週間後 (28 日目)、および 3 回目接種後 2 週間 (42 日目) に施行した。28 日目の抗体価は、0.5EU/mL 以下であった 3 例を除いて、0.7~3.5EU/mL であった。42 日目には、全員の抗体価が 1.6EU/mL 以上であり、十分な抗体上昇が見られた。WHO 方式による曝露前免疫法は、本邦の標準法に劣らず効果的であった。また、発赤や疼痛など局所副反応は認められたが、全身副反応など重篤な有害事象は認めなかった。国産の組織培養不活化ワクチンを使用した WHO 方式による狂犬病曝露前免疫の有効性と安全性は、共に高いと考えられる。

[感染症誌 82: 441~444, 2008]

序 文

世界保健機関 (WHO) は、狂犬病流行地において動物による咬傷を受けた場合、抗狂犬病免疫グロブリン (RIG) の投与と組織培養不活化ワクチン接種による曝露後発症予防を勧告している¹⁾。一方、曝露前免疫を受けていれば、RIG の投与は不要となる。RIG は世界的に不足しており、入手が容易でないうえ、日本では市販されていない。曝露後免疫の効果を確実にするうえで、狂犬病曝露前免疫を行っておくことは重要である。

本邦での狂犬病曝露前免疫は、組織培養不活化ワクチン 1 回量 1.0mL を 4 週間隔で 2 回、その後 6~12 カ月後に 1 回皮下注射する方式が標準である²⁾ (標準法)。しかし、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 カ月程度であるため、本

邦の標準法では 3 回の基礎免疫を完了することは困難である。このため、狂犬病常在国への渡航者や長期滞在者の多くは、狂犬病ワクチン接種を 2 回だけ済ませ、出国している³⁾。

狂犬病曝露前免疫を行う方法として、WHO では初回接種日を 0 日として、0, 7, 28 日に力価が 2.5IU/mL 以上の組織培養不活化狂犬病ワクチンを三角筋上部へ筋注することとしている²⁾ (WHO 方式)。この方法では、1 カ月間で基礎免疫を完了することができる。世界的に標準的な方法であるが、国産の組織培養不活化ワクチンを用いて、その有効性や安全性を検討した報告はこれまでにない。

今回我々は、同意を得た健康成人に対して、国産の組織培養不活化ワクチンを用いて、WHO 方式による狂犬病曝露前免疫の有効性と安全性を調査した。

対象と方法

1. 対象

これまで狂犬病ワクチンの接種歴がなく、接種を希望された海外派遣予定者 26 人を対象とした。本調査の目的、調査項目、接種ワクチンと予想される副反応について文書、および口頭で説明し、WHO 方式による狂犬病曝露前免疫を行うことの同意を得た。尚、本研究に先立って、当院の倫理委員会に研究計画書を提出し、承認を得た。

2. 接種ワクチン及び接種方法

化学及血清療法研究所（化血研）製組織培養不活化狂犬病ワクチンのロット RB02（1, 2 回目接種の全て、3 回目の 18 例）と RB03（3 回目の 8 例のみ）を用いた。狂犬病ワクチンは溶解液 1.0mL で溶解した後、利き腕とは反対側の上腕に全量を皮下注射した。狂犬病ワクチンは WHO 方式に従って、初回接種日を 0 日として、0, 7, 28 日の計 3 回接種した。

3. 局所および全身副反応

被接種者には発赤、腫脹、疼痛、搔痒感などの自覚症状の有無について観察して、次回接種時および採血時に報告するように依頼した。

4. 抗体検査

血中抗狂犬病抗体価は、2 回目接種直前（7 日目）、2 回目接種 3 週間後（28 日目）、および 3 回目接種後 2 週間（42 日目）に測定した。1, 2 回目の抗体価測定日は、2 回目、3 回目のワクチン接種日に合わせた。3 回目の抗体価測定日に関しては、過去の報告ではワクチン接種 2~3 週間後に測定されており⁴⁾⁵⁾、本研究でもそれに倣い 3 回目接種後 2 週間とした。抗体価は、化血研臨床検査センターに依頼して、Platelia™ rabies kit (BIO-RAD Laboratories) を用いて、ELISA 法で測定した。

結 果

1. 対象者の年齢分布

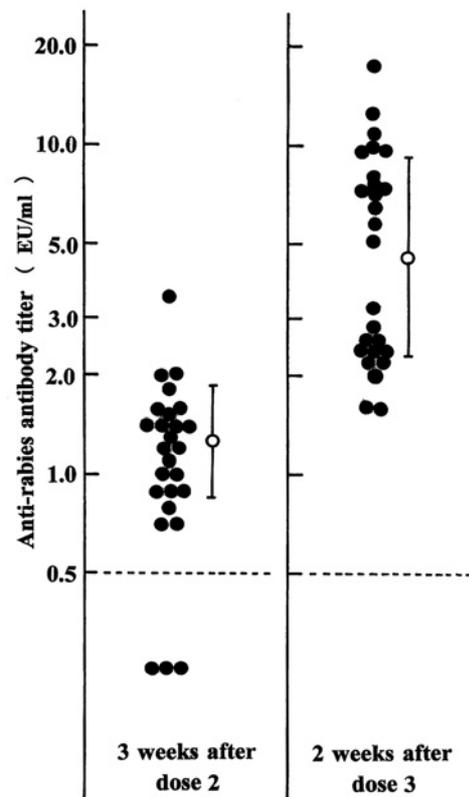
対象者は健康な男性 26 例であった。年齢分布は 25 歳から 55 歳で、20 歳代が 12 例、30 歳代が 12 例、40 歳代が 1 例、50 歳代が 1 例であり、平均年齢は 31.1±6.5 歳であった。

2. 血中抗狂犬病抗体価

2 回目接種直前（7 日目）の血中抗狂犬病抗体価は、全例が 0.5EU/mL 未満で陰性であった。2 回目接種 3 週間後（28 日目）の抗体価は、0.5EU/mL 以下であった 3 例を除いて、0.7~3.5EU/mL であり、抗体陽性者の幾何平均値は 1.3EU/mL であった。3 回目接種後 2 週間（42 日目）には、28 日目の検査で 0.5EU/mL 以下であった 3 例も含めて、全例の抗体価が陽性となった。抗体価は 1.6~17.2EU/mL で、幾何平均値は 4.6EU/mL であった。42 日目の抗体価は上昇が大き

Fig. 1 Anti-rabies antibody titers examined 3 weeks after dose 2 and 2 weeks after dose 3.

Japanese rabies vaccine was injected subcutaneously on days 0, 7, and 28 and blood samples were taken on days 7, 28, and 42. Solid circles : anti-rabies antibody titers for each subject examined (left column - titers examined 3 weeks after dose 2; right column - titers examined 2 weeks after dose 3). Open circles : geometric mean titers among subjects with positive titers, with solid vertical lines indicating \pm SD. Dotted horizontal line : protective level against overt rabies reported by the World Health Organization.



い群（A 群）と、比較的小さい群（B 群）に分かれていた（Fig. 1）。A 群は 14 例からなり、幾何平均抗体価は 8.4EU/mL であった。B 群は 12 例からなり、幾何平均抗体価は 2.3EU/mL であった。

3. 接種後の局所および全身症状

3 回のワクチン接種期間中に、ワクチン接種部位に発赤を認めた例は 2 例、腫脹を認めた例は 4 例、疼痛を認めた例は 2 例、搔痒感を認めた例は 1 例であった。発熱、頭痛、全身倦怠感などの全身症状を報告した例はなかった。

考 察

本邦での標準法を用いて、海外渡航前に3回のワクチン接種を行い、基礎免疫を完了することは多くの渡航者にとって困難である。しかしWHO方式による狂犬病曝露前免疫では、1カ月で基礎免疫を完了することが可能である。狂犬病は発症すれば、ほぼ100%死に至る疾患であり、ワクチン接種が唯一の狂犬病予防死を免れる手段であることを考えれば、出国までの時間が限られた渡航予定者にとって、1カ月で基礎免疫が完了できることの利点は極めて大きい。

本調査において、ワクチン2回目接種3週間後(28日目)に測定した抗体価は、3例の陰性例を除いて、良好な抗体上昇が見られた。3回目のワクチン接種終了後2週間(42日目)で測定した血中抗狂犬病抗体価は、全例1.6EU/mL以上となり、幾何平均値は4.6EU/mLであった。これはWHOが定める発症防御レベル(0.5IU/mL)を大きく超えるものである。2回目接種後の抗体価が陰性であった3例も、ワクチン3回接種2週間後(42日目)の抗体価は、それぞれ2.2EU/mL, 2.4EU/mL, 5.1EU/mLと上昇が認められ、本法の有効性は十分高いと考えられた。基礎免疫完了後の抗体価が上下2群に分かれ、免疫応答が良い群とそれほどではない群が存在することが示唆された。3回目ワクチン接種の際に、ロットRB03を8例(31%)に使用したが、それぞれ上下の2群に分散しており、抗体価がロットの違いによるものではないと考えられた。抗体価が2群に分かれた明らかな理由は不明であり、今後の検討が必要である。接種部位の発赤や腫脹は見られたものの、全身副反応など重大な有害事象は認められなかった。

標準法を用いての狂犬病曝露前免疫の効果に関しては、皮内・皮下併用群と標準法を用いた群のワクチン投与後の抗体価の推移について検討した高山らの報告に見られる⁵⁾。標準法を用いた群において、2回目接種6カ月後の幾何平均中和抗体価は0.4IU/mL以下であったが、ワクチン接種4週間後で測定した幾何平均中和抗体価は2.7IU/mLであった。今回の接種試験では採血時期をはじめ、その対象群の年齢、性別、人数や抗体測定法などに違いがあるため、厳密な比較は不可能である。また、抗体価測定は42日目終了とし、抗体価の持続性についても検討は行っていない。しかし、上述の報告から明らかであるように、時間とともに狂犬病抗体価は減衰するものの、ワクチン接種後にすみやかに良好な抗体上昇がみられることから、1カ月間で2回のワクチン接種のみでも十分プライミング

効果があると考えられる。WHO方式は1カ月間でワクチン接種を3回行うため、本方式による曝露前免疫は標準法と比較しても、少なくとも同等以上の効果が期待できると考えられる。

2006年11月、国内で36年ぶりに相次いで輸入狂犬病患者が発生した⁶⁾⁷⁾。交通手段の発達により、日本から数時間で狂犬病常在地に渡航できることを考えると、今後も輸入狂犬病患者が発生する可能性は十分認識しておく必要がある。今後新たな狂犬病患者を出さないためにも、海外渡航者への情報提供、注意喚起を行うとともに、ワクチンが接種できる医療側の体制を早急に整備する必要がある。また、本邦でRIGの入手が困難である以上、曝露後免疫をより確実にし、狂犬病犠牲者をなくすためには、狂犬病曝露前免疫を行うことが重要である。WHO方式による狂犬病曝露前免疫は、短期間で基礎免疫を完了することができる有用な接種方式であり、今回の調査により国産の狂犬病ワクチンを用いても、その効果や安全性は高いことが明らかになった。出国までに時間が限られた狂犬病常在地への渡航者には、WHO方式による曝露前免疫を勧めてよいと考える。

本研究は厚生労働科学新興・再興感染症研究事業による研究費補助を受けた。

文 献

- 1) Current WHO guide for rabies pre and post-exposure treatment in humans. Geneva: World Health Organization, 2002. http://www.who.int/rabies/en/WHO_guide_rabies_pre_post_exp_treat_humans.pdf.
- 2) 木村三生夫, 平山宗宏, 堺 春美: 予防接種の手引き第11版. 近代出版, 東京, 2006; p. 327—31.
- 3) 高山直秀: 狂犬病. 化学療法の領域 2006; 22: 1090—4.
- 4) 柳澤如樹, 高山直秀, 菅沼明彦: 国産狂犬病ワクチンの皮内接種によるヒトへの狂犬病曝露前免疫の検討. *Progress in Medicine* 2007; 27: 2937—9.
- 5) 高山直秀, 万年和明, 井戸田一朗, 加藤康幸: ヒトへの皮内および皮下接種併用法による狂犬病曝露前免疫の検討. *臨床とウイルス* 2001; 29(5): 395—7.
- 6) 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—4.
- 7) 高橋華子, 相楽裕子, 藤田せつ子, 林 宏之, 吉田幸子, 井上 智, 他: 36年ぶりに国内で発症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—5.

WHO Recommended Pre-exposure Prophylaxis for Rabies Using Japanese Rabies Vaccine

Naoki YANAGISAWA¹⁾, Naohide TAKAYAMA²⁾ & Akihiko SUGANUMA¹⁾¹⁾Department of Infectious Diseases and ²⁾Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

After severe exposure to suspected rabid animal, WHO recommends a complete vaccine series using a potent effective vaccine that meets WHO criteria, and administration of rabies immunoglobulin (RIG). RIG is not available globally, and is not marketed in Japan. If pre-exposure prophylaxis for rabies is given, RIG is unnecessary even after severe exposure. It is thus important to give pre-exposure prophylaxis for rabies to people who plan to go to rabies-endemic areas.

In Japan, pre-exposure prophylaxis for rabies consists of 3 doses of cell-culture rabies vaccine. The first two doses are given 4 weeks apart, and the third dose is given 6-12 months after the first dose, all of which are injected subcutaneously (standard regimen). People who plan to travel abroad to rabies-endemic areas may know of their destinations only 1 or 2 months in advance at best. Therefore, it is virtually impossible to complete the 3 dose regimen for rabies in Japan.

Pre-exposure prophylaxis recommended by WHO consists of 3 doses given intramuscularly on days 0, 7, and 28, making it possible to complete pre-exposure prophylaxis in one month. This WHO recommended pre-exposure prophylaxis using Japanese cell-cultured rabies vaccine (PCEC-K) has not been studied, so we elected to fill the gap using PCEC-K, administered based on the WHO recommendation and examined its efficacy and safety.

Subjects were 26 healthy volunteers with no previous rabies vaccination giving oral and written consent. Vaccine was administered on days 0, 7, and 28, and rabies antibody levels were tested on days 7, 28, and 42. On day 7, every antibody level was negative. On day 28, antibody levels were between 0.7-3.5EU/mL, with the exception of 3 cases still negative. On day 42, all cases, including the 3 negative cases, exceeded 1.6EU/mL, providing sufficient protection against rabies. This result was not inferior compared to the standard regimen. Local adverse effects such as erythema and pain were noted, but none were serious.

In conclusion, WHO recommended pre-exposure prophylaxis for rabies using PCEC-K is considered effective and safe.