

当院で狂犬病曝露後免疫を受けた咬傷被害者に おける抗狂犬病抗体産生

東京都立駒込病院小児科

高山直秀

(平成10年5月20日受付)

(平成10年6月26日受理)

Key words: animal bite, post-exposure immunization, rabies

要 旨

1990年12月から1997年12月までに当院予防接種外来で、化学及血清療法研究所（化血研）製ニワトリ胚細胞ワクチンによる狂犬病曝露後免疫を受けた咬傷被害者119名のうち、1回以上抗体検査を受けた人が40名（男性25名、女性15名）おり、狂犬病ワクチン6回接種後の検体は15件、ワクチン5回接種後の検体が30件あり、その他の時期の検体は4件であった。抗体価はELISA法で測定した。5回接種後の抗体価は0.1IU/ml未満から8.8IU/ml以上までばらつきが大きく、WHOが発病防禦レベルとしている0.5IU/ml未満が3検体あった。6回接種後では1.0IU/mlから10.1IU/ml以上までのばらつきがみられたが、全員が防禦レベル以上であった。ワクチン5回接種後、咬傷を受けて1.5～2カ月後にも防禦レベルに達しなかった者が3名（10%）いた。これら3名中2名は6回接種後には抗体価が1.0IU/ml以上に上昇したとはいえ、狂犬病の潜伏期は、発病者の約60%で1～3カ月の間にあるといわれているので、これら3名は狂犬病ワクチン接種を受けても狂犬病発病の危険があったと考えられる。今後、化血研製狂犬病ワクチンには力価増強の検討が必要と考える。

序 文

近年海外渡航する日本人の数は増加しているためか、海外で狂犬病危険動物に咬まれて帰国し、狂犬病曝露後免疫を希望して当院を受診する被害者数が増加している。WHOは狂犬病危険動物に咬まれた場合、傷口を石鹼と流水で洗浄したのち、組織培養狂犬病ワクチンを接種し、ヒト抗狂犬病免疫グロブリンを20IU/kgを、半量は傷口周囲に、半量は肩に注射するように勧告している¹⁾。しかし、海外での咬傷受傷者は必ずしもWHOの勧告どおりの処置を受けてはいない。海外で狂犬病危険動物による咬傷を受けて帰国し、曝露後免疫を求めて当院を受診した咬傷被害者の動向²⁾や被

害者が現地で接種を受けた狂犬病ワクチンの種類はすでに報告した³⁾。当院では曝露後免疫を受けた被害者のうち希望者には抗狂犬病抗体価の測定を行ってきたので、曝露後免疫による抗体産生レベルについて報告する。

対象と方法

1990年12月から1997年12月までに当院予防接種外来で狂犬病曝露後免疫を受けた咬傷被害者119名のうち、1回以上抗体検査を受けた者40名（男性25名、女性15名）を調査対象とした。狂犬病ワクチンは化学及血清療法研究所（化血研）製ニワトリ胚細胞ワクチン（ロット0401, 0402, 0501, 0601, 0701, 0801）を使用した。抗狂犬病抗体価は化血研に依頼し、パストゥール・メリウ社製ELISAキットを用いて、ELISA法により⁴⁾測定した。海外でセンプル型ワクチンないし乳のみマウ

別刷請求先：(〒113-8677) 東京都文京区本駒込3
-18-22

東京都立駒込病院小児科 高山直秀

スワクチン接種を受けた咬傷被害者の検体は抗体価の検討から除外した。

成績

1) 年別被験者数および検体数

曝露後免疫を希望する受診者は1990年から次第に増加し、1995年以降26名から31名に達している。ワクチン接種後の抗体検査は1994年から始めたが、検査希望者は1994年から1997年まで各年10, 11, 11, 8名で増加傾向はなく、検体数でみると1995年以降は減少傾向がみられる (Fig. 1)。2回検査を受けた咬傷被害者が9名いたため、延べ検査回数は49回となった。検査時別では、狂犬病ワクチン6回接種後約2週間で検査を受けた者は延べ15名、ワクチン5回接種後2~8週後に検査を受けた者は延べ30名であり、その他の時期に検査を受けた者は4名であった。

2) 被験者の年齢分布

検査希望者の年齢分布は、受診者の年齢分布に平行して、20歳代が最も多く、30歳代がこれに次いでいた (Fig. 2)。

3) 抗狂犬病抗体価

5回接種後の抗体価は0.1IU/ml未滿から8.8

IU/ml以上まで被接種者によるばらつきが大きかったが、WHOが発病防禦レベルとしている0.5 IU/mlに達しなかった者は3名であった (Fig. 3)。3名中2名は化血研製狂犬病ワクチンのみの接種を受け、他の1名はベーリング社製ワクチンを3回受けたのち、化血研製ワクチンの接種、すなわち6回すべてニワトリ胚細胞ワクチンを受けていた。3名とも狂犬病免疫グロブリンの注射は受けていなかった。6回接種後では1.0IU/mlから10.1IU/ml以上までの抗体価のばらつきがみられたが、全員が防禦レベル以上であった (Fig.

Fig. 1 Annual number of subjects who had been bitten by supposed rabid animals and visited to our hospital, and that of samples tested for anti-rabies antibody.

Fig. 2 Age distribution of whole subjects and that of subjects who received antibody test.

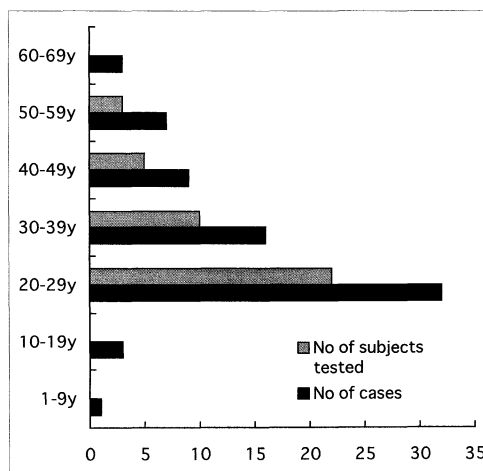
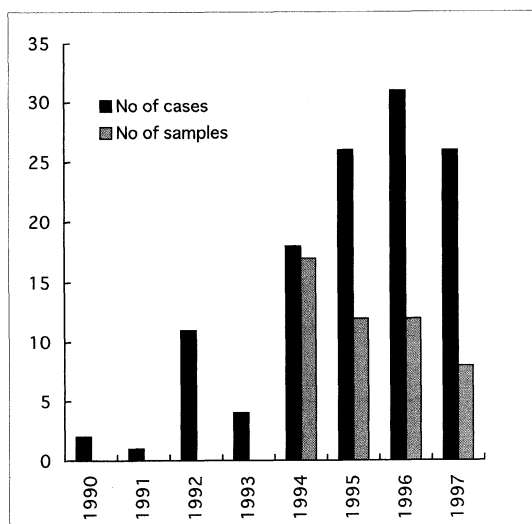
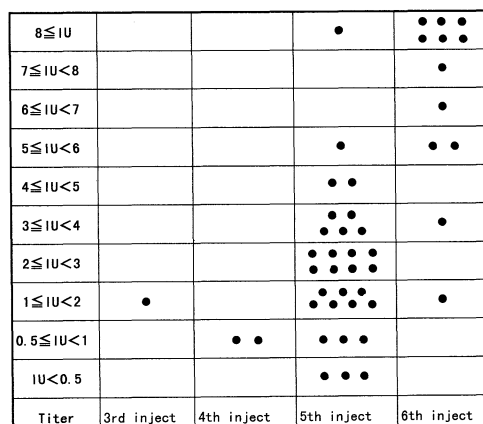


Fig. 3 Antibody levels after 3rd, 4th, 5th and 6th rabies vaccine injection. Each closed circle indicates one subjects



3). 5回接種後の検査で防禦レベルに達していなかった3名中2名は6回接種後の検査も受け、それぞれ1.0IU/ml, 3.1IU/mlに上昇していた。

4) 受傷現地で受けた処置

検査希望者40名のうち、18名は海外で狂犬病ワクチン接種を受けずに帰国し、当院で日本製ワクチンを接種した。22名は海外で種々の狂犬病組織培養不活化狂犬病ワクチン接種を1回ないし数回受けてから帰国し (Table 1), 引き続き日本製狂犬病ワクチンを接種した。咬傷受傷から狂犬病ワクチン接種までの時間は、現地で処置を受けた被害者群では受傷当日が15名で、全員7日以内であった。一方、帰国後当院で初回接種を受けた群では2日から7日が6名、8日から30日が10名、31日以降が2名であった。

5) 現地での処置の有無と抗狂犬病抗体価

海外で狂犬病ワクチン接種を受けずに帰国後当院で化血研製ワクチンのみを接種した被害者群と海外で外国製狂犬病ワクチン接種を1ないし数回受けたのち帰国して化血研製ワクチン接種を受けた群に分け、これら2群での狂犬病ワクチン5回接種後の抗体価を比較した (Fig. 4)。各群での5回接種後平均抗体価はそれぞれ、 2.48 ± 2.38 , 2.28 ± 1.35 であり、抗体産生に有意差はみられなかった (t検定, $p=0.05$)。

6) 副反応

Table 1 Rabies vaccines injected abroad to the victims of animal bites

Type of rabies vaccine	Number of subjects
Purified lyophilized tissue culture vaccine	
Vero cell vaccine (Pasteur-Merieux)	6*
Human deploid cell vaccine (Pasteur-Merieux)	1
Chick embryo cell vaccine (Behringwerke)	8
Chick embryo cell vaccine (Kaketsuken)	1
Concentrated tissue culture vaccine	
Primary hamster kidney cell vaccine (China)	1
Brain-tissue vaccine	
Semple-type vaccine	1
Suckling mouse vaccine	1
Type unknown	4

*Of which one subject was also injected with suckling mouse vaccine.

Fig. 4 Antibody levels after 5th and 6th rabies vaccine injection. "Kaketsuken" indicates subjects who received 5 or 6 injections of rabies vaccine manufactured by Kaketsuken, and "Others" does those who received one or more injections of rabies vaccine abroad and several shots of Kaketsuken's rabies vaccine.

$8 \leq IU$	■		■■■	▲▲▲
$7 \leq IU < 8$				▲
$6 \leq IU < 7$				▲
$5 \leq IU < 6$	■		■	▲
$4 \leq IU < 5$		▲▲		
$3 \leq IU < 4$	■	▲▲▲▲	■	
$2 \leq IU < 3$	■■■■	▲▲▲▲		
$1 \leq IU < 2$	■■■	▲▲▲▲		▲
$0.5 \leq IU < 1$	■	▲▲		
$IU < 0.5$	■■	▲		
Titer	5th Kaketsuken	5th Others	6th Kaketsuken	6th Others

化血研製ワクチンだけの接種を受けた群でも、海外で異なる種類の狂犬病ワクチン接種を受けたのち化血研製ワクチンの接種を受けた群でも、接種局所の発赤以外の副反応はみられなかった。

考 察

WHOは狂犬病発病防禦抗体レベルを0.5IU/ml以上としている¹⁾。当院で検査を受けた被害者のうちワクチン5回接種後、咬傷を受けて1.5~2カ月後、にも防禦レベルに達しなかった者が3名(10%)いた。これら3名中2名は6回接種後も検査を受け、抗体価が1.0IU/ml以上に上昇していた。とはいえ、狂犬病の潜伏期は、発病者の約60%で1~3カ月の間にあるといわれているので、これら3名は狂犬病ワクチン接種を受けても、狂犬病発病の危険があったと考えられる。

狂犬病は発病してしまえば、治癒させる手段がない疾患であり、ワクチンによる発病予防が取りうる唯一の処置法である。したがって、ワクチンには早期に発症防禦レベルを超える抗体産生を誘導できることが望まれる。WHOは狂犬病ワクチン力価を2.5IU/ml以上にしよう勧告している。現在標準法となっているNIH法⁵⁾で測定した

化血研製狂犬病ワクチンの力価は公表されていないが、タイで曝露後免疫の臨床試験を実施した Benjavongkulchai らによれば、NIH 法による化血研製ワクチンの力価は3.6IU/ml であった⁶⁾。しかし、5回接種でも抗体価が0.5IU/ml 未満の被害者がいたことから、ワクチン力価が不十分であることが考えられる。当院で得られた結果では、化血研製ワクチンだけ接種された受診者と海外でペロ細胞ワクチンやヒト2倍体細胞ワクチンなどの接種を受けたのち化血研製ワクチンの接種を受けた人々との間に抗体価の差がみられなかった。しかし、Benjavongkulchai らは化血研製ワクチンはヒト2倍体ワクチンやペロ細胞ワクチンより力価が低いことを明らかにし、今後ワクチン力価の増強を考えるべきであると指摘した⁶⁾。化血研製狂犬病ワクチンは日本国内で唯一利用可能な狂犬病ワクチンであるため、ワクチン力価を外国製狂犬病ワクチンと同等にまで高める改善が早急に

実現することが望まれる。

文 献

- 1) WHO expert committee on rabies : WHO Technical Report Series 824, WHO, Geneva, 1992.
- 2) 高山直秀：当院にて曝露後狂犬病ワクチン接種を受けた咬傷受傷例の検討。小児科臨床 1996 ; 49 : 1125-1129.
- 3) 高山直秀：海外での動物咬傷被害者が現地で接種を受けた狂犬病ワクチンの種類。感染症誌 1997 ; 71 : 751-755.
- 4) Atanasiu P, Savy V and Gibert C : Rapid immunoenzymatic technique for titration of rabies antibodies IgG and IgM results. Med Microbiol Immunol 1978 ; 166 : 201-208.
- 5) Wilbur LA, Aubert MFA : The NIH test for potency. In : Meslin F-X et al. ed. Laboratory techniques in rabies. WHO, Geneva, 1996 ; 360-368.
- 6) Benjavongkulchai M, Kositprapa C, Limsuwun K *et al.* : An immunogenicity and efficacy study of purified chick embryo cell culture rabies vaccine manufactured in Japan. Vaccine 1997 ; 15 : 1816-1819.

Anti-Rabies Antibody Levels Observed in Subjects Who Were Bitten by Supposed Rabid Animals Abroad and Received Post-Exposure Immunization

Naohide TAKAYAMA
Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

From December of 1990 to December of 1997, 119 subjects visited to our hospital to receive post-exposure therapy using purified chick embryo cell rabies vaccine manufactured by the Chem-Sero-Therapeutic Institute (Katesuken), because they had been bitten by supposed rabid animals abroad. The forty of the subjects (male: 25, female: 15) wished to have their anti-rabies antibody levels examined. The number of samples taken after 5 or 6 shots rabies vaccine were 30 and 15, respectively. The antibody levels after 6 shots of rabies vaccine varied from 1.0 IU/ml to 10.1 IU/ml. After 5 shots the antibody levels fluctuated from under 0.1 IU/ml to over 8.8 IU/ml, and 3 subjects were found to have antibody titers of under 0.5 IU/ml which is the WHO minimal protective level. Two of these 3 subjects found to have antibodies of 1.0 IU/ml and 3.1 IU/ml. after the 6th injection. However, these 3 subjectes had the hazard to have rabies despite post-exposure immunization, because the incubation period of rabies is found to be 1-3 months in about 60% of the cases. The potency of Kaketsuken's rabies vaccine should be increased to provide higher antibody levels.