



狂犬病について

岐阜大学応用生物科学部 獣医学講座 人獣共通感染症学分野 源 宣之

はじめに

狂犬病は、主に発病動物からの咬傷によりヒトやすべての哺乳類に伝播し、ひとたび発病すると極めて悲惨な神経症状を伴ってほぼ100%死亡する、最も危険なウイルス性人獣共通感染症の1種である。本病の伝播様式は約4,300年前から人類に知られていたようである。日本は、法律による飼い犬への予防注射の徹底、放浪犬の取り締まりなど先人たちの多大な努力により、1957年、広島でのネコによる発生を最後に今日まで国内由来による本病の発生がない。長期にわたり狂犬病の発生を抑制しているわが国の予防対策は世界に誇るべき施策であり、世界の模範となるものである。しかし、長期の無発生により国民が狂犬病の恐ろしさを忘れ、飼い犬に対する予防注射を忌避したり、予防接種自体を無駄と声高に主張する者さえ現れている。世界の発生状況は一部の地域で減少させているものの、毎年多数の発生が報告され、中でもわが国との交流の盛んなアジア近隣各国では増加傾向にある。したがって、狂犬病の怖さを知らない人口比率の高くなったわが国にとって、重要なエマージング感染症ともいえる。

I. 病原体

狂犬病ウイルスは mononegavirales 目, Rhabdoviridae 科, *Lyssavirus* 属に分類される。ウイルスはエンベロープを保有し、幅75~80nm、長さ180nmの弾丸状の特異な形態をしている。遺伝子はマイナス一本鎖のssRNAで、約12,000の塩基が3'-N-P(NS)-M-G-L-5'の順に並んでいる。ウイルスは二大別され自然感染動物から分離されるウイルスを街上市毒(street virus)、これをウサギや他の動物の脳組織で長期間連続継代を行い、潜伏期間

の短縮と一定化、末梢感染性の減少などの性状の変化した株を固定毒(fixed virus)という。固定毒は1880年代にPasteurによって確立され、現在も狂犬病ワクチンの開発やウイルスの基礎的研究に重要な働きをしている。リッサウイルス属には狂犬病ウイルスの他に6種のウイルスが含まれ、ラゴス・バット Lagos bat, モコラ Mokola, ドーベンハーゲ Duvhage は1950~1980年代にアフリカ各地で、EBL(European bat lyssa virus)1, EBL2は1980年代から欧州各地で、ABL(Australian bat lyssa virus)は1996年以降オーストラリアおよびパプアニューギニアで、それぞれ分離されている(表1)^{1,2)}。さらに最近、フィリピンやタイでウイルスは分離されていないが、食虫・食果コウモリからABLに対する中和抗体が検出されている^{3,4)}。それらのウイルスは感染したヒトや動物での症状や抗原・遺伝性状などの類似性から狂犬病関連(類似)ウイルスと呼ばれている。これらのウイルスはモコラを除き狂犬病ウイルスと血清学的に交差し、狂犬病ワクチンにより感染を防御することもできる。不思議なことに、これらの狂犬病関連ウイルスの存在は米国などの新大陸では証明されていない。新大陸の食虫・吸血コウモリから分離されるのはすべて真性の狂犬病ウイルスである(図1)。リッサウイルス属にはこの他に昆虫から分離される Obodhiang や Kotonkan ウイルスも以前に分類されていたが、現在は未分類に区分されている⁵⁾。

II. 発生状況

図1には、過去10年間で狂犬病の発生あるいは狂犬病関連(リッサ)ウイルスの検出された地域を示してある⁶⁾。確実に1件の発生も報告されていない国は、わが国の外に北欧3国、ニュージーランドおよび太平洋上の島国にすぎない。現在の世界にお

ける狂犬病の発生数は、毎年、ヒトで約 33,000～35,000 件、動物で 33,000～54,000 件と報告されている。しかし、これらのデータには中国、インド、バングラデシュ、ナイジェリア、南アフリカ等多数の発生が考えられている国々からの正確な数値が含まれておらず、また、リッサウイルス感染症もヨーロッパを除き含まれていない。したがって、実際の発生はこれらの数倍から数十倍と推測される。図2には、世界における狂犬病ウイルス媒介動物を示してある⁷⁾。一般に先進国では野生動物が、発展途上国ではイヌが主な感染源動物で、ヒトの狂犬病の99%は後者で発生している。したがって、狂犬病対

策として先進国では経口ワクチンが野生動物に投与されている。一方、発展途上国では、イヌへのワクチン接種が重要であるが、経済、社会習慣、宗教観などにより十分に実施されていないのが現状で、それが狂犬病を減少させることのできない大きな原因である。

図3にはヨーロッパにおける狂犬病の発生状況を年度別、家畜と野生動物別に示した⁸⁾。発生数は1980年代に20,000件を超えていたが、その後徐々に減少し5,000件台にした。しかし、最近では10,000件を維持している。ヨーロッパでは野生動物による狂犬病が61～83%を占め、その多くがアカギツネ

表1 リッサウイルス属の分類

遺伝子型	ウイルス	分離宿主	分布地域
1	狂犬病	すべての哺乳類	全世界
2	Lagos bat	食果コウモリ、ネコ	ナイジェリア、中央アフリカ、南アフリカ
3	Mokola	トガリネズミ、ヒト、ネコ	ナイジェリア、ジンバブエ
4	Duvenhage	ヒト、食虫コウモリ	南アフリカ
5	EBL1	食虫コウモリ	欧州
6	EBL2	食虫コウモリ	欧州
7	ABL	食果コウモリ、食虫コウモリ	オーストラリア、パプアニューギニア

EBL1: European bat lyssa virus 1; EBL2: European bat lyssa virus 2
ABL: Australian bat lyssa virus

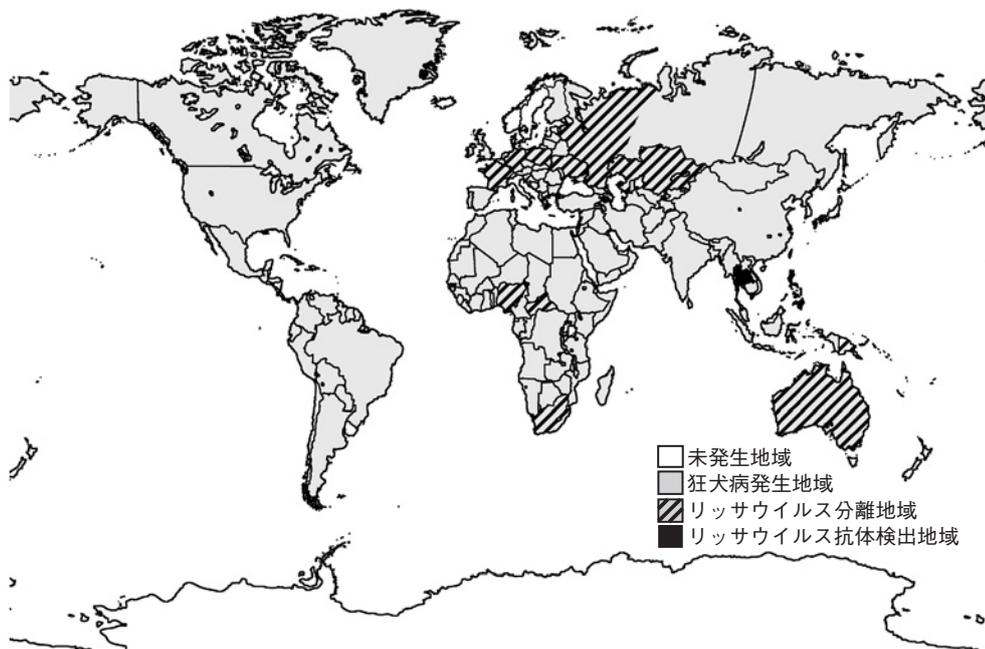


図1 狂犬病とリッサウイルス感染症の発生状況（文献6より改変）

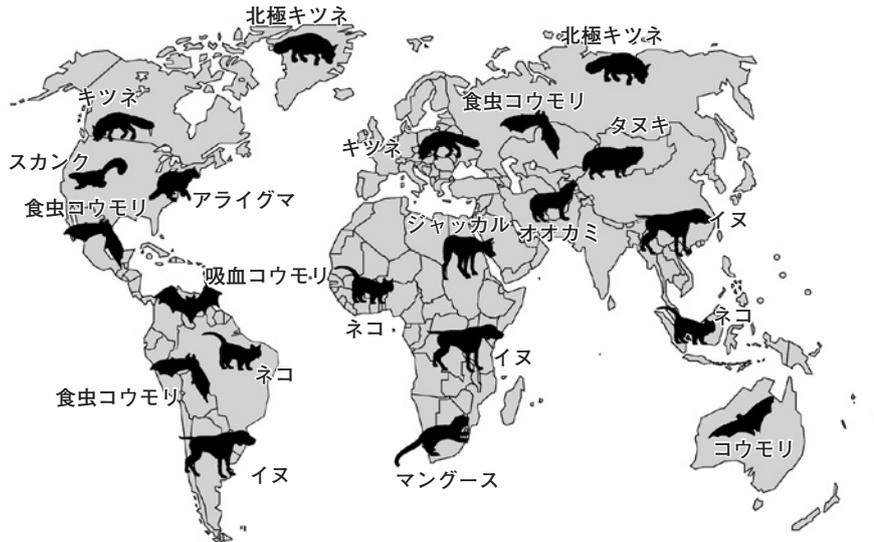


図2 狂犬病ウイルス媒介動物 (文献7より改変)

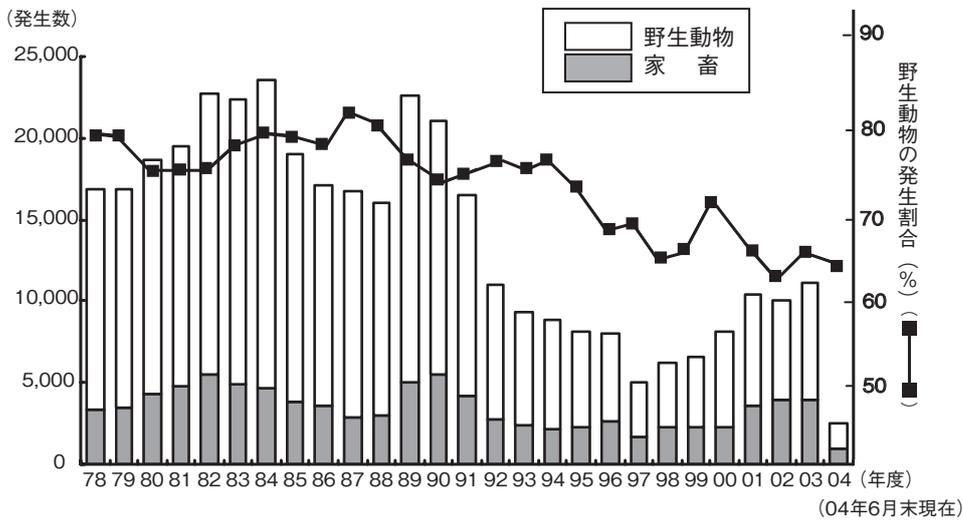


図3 ヨーロッパにおける狂犬病の発生状況 (文献8より改変)

であったことから、1978年から、その予防対策に経口ワクチンをヘリコプターから散布しており、特にイタリア、スイス、ドイツ（東西併せて）、フランスなどでの減少はその効果の現れである。1984年当時、それぞれの国で年間354件、928件、9,070件、2,871件の発生があったが、2003年には前2カ国は0件と1件、後2カ国は37件と2件にまでにそれぞれ激減させている。したがって、最近の増加傾向は旧東欧各国からの情報公開あるいは検査体制の整備によるものである。

表2にはロシアおよび旧ソ連各国における発生状況を示した。これらの国々での状況は1991年以降始めて明らかになり、ウクライナは2001年から報

告している。ヨーロッパ全体におけるこれら6カ国の発生割合は、2001年以降52～80%を占めている。表に示されていないが、戦争で社会的混乱を引き起こしたクロアチアでは2003年に633件が報告されている。1940年代の日本と同じように戦争や社会的に不安定な国では、本病を急増させているに違いない。したがって、現段階で全く報告されていないアフガニスタン、カザフスタン、ウズベキスタンなども多発しているものと思われる。ロシアは旧東欧各国の中で最大の発生国であるが、この発生数はウラル山脈の西側地域からに限局されており、日本と最も接点のある沿海州地域やシベリアにおける状況はほとんど明らかにされていない。これらの地域か

表2 ロシアおよび旧ソ連各国における狂犬病の発生状況

年 度	ソ連(ロシア)	ベラルーシ	エストニア	リトアニア	ラトビア	ウクライナ	合 計	欧州全体
1991	2,404						2,404	16,479
1992	902		110	88	125		1,225	11,075
1993	769	108	160	100	194		1,331	9,383
1994	667	40	108	63	278		1,156	8,819
1995	1,107	34	74	80	222		1,517	8,134
1996	1,784	144	99	104	186		2,317	8,080
1997	1,076	62	150	180	141		1,609	5,076
1998	2,305	97	170	223	210		3,005	6,250
1999	2,026	105	120	357	169		2,777	6,591
2000	1,239	306	129	855	516		3,045(37)*	8,155
2001	1,929	540	167	680	477	1,611	5,404(52)	10,435
2002	3,089	809	422	932	500	1,549	7,301(73)	10,051
2003	2,866	1,077	814	1,108	964	2,031	8,860(80)	11,085
2004	520	116	185	254	245	345	1,665(67)	2,482

(2004年は6月末まで)

*() : %

(文献8より改変)

表3 米国における狂犬病の年次別発生状況

年 度	家 畜					野生動物					合 計	
	イヌ	ネコ	ウシ	その他	小計	スカンク	キツネ	コウモリ	アライグマ	その他		小計
1989	160	212	151	60	583	1,657	207	720	1,544	97	4,225	4,808
1990	148	176	173	56	553	1,579	197	637	1,821	93	4,327	4,880
1991	155	189	217	57	618	2,073	318	690	3,079	194	6,354	6,972
1992	182	290	184	76	732	2,334	397	647	4,311	223	7,912	8,644
1993	130	291	130	55	606	1,640	361	759	5,912	217	8,889	9,495
1994	153	267	111	61	592	1,450	535	631	4,780	236	7,632	8,224
1995	146	288	136	60	630	1,774	513	787	3,964	209	7,247	7,877
1996	111	266	131	66	574	1,656	412	741	3,595	146	6,550	7,124
1997	126	300	122	62	610	2,040	448	958	4,300	157	7,903	8,513
1998	113	282	116	92	603	2,272	435	992	3,502	157	7,358	7,961
1999	111	278	135	77	601	2,076	384	989	2,872	145	6,466	7,067
2000	114	249	83	63	509	2,223	453	1,240	2,778	161	6,855	7,364
2001	89	270	82	56	497	2,282	437	1,281	2,767	172	6,939	7,436
2002	99	299	116	78	592	2,433	508	1,373	2,891	170	7,375	7,967

(文献9より改変)

らは毎年多数の船舶が日本の港に来ている。その多くの船がイヌを放し飼いで連れてきており、港町では 심각한注意が必要である。

ヨーロッパ地域でもう1つ注目されることは、前述したように食虫コウモリからリッサウイルスのEBLが分離されることである。これまでEBLは異常を呈していたか斃死したコウモリのみから分離されると言われていたが、最近は一見健康なものからも分離されている。このウイルスによるヒトへの危険性は十分に解明されていないが、これまでに4人が感染発病死している。陸棲野生動物の狂犬病対策に明るい兆しが見えてきたヨーロッパでは、EBL対策が今後の課題といえる⁴⁾。

表3には米国での狂犬病の1989～2002年の発生状況を家畜と野生動物別に示した。発生数は、最近10年間7,000～9,000件でほとんど変化しておらず、1980年代から比較するとむしろ大幅に増加しているといえる。そのうち、90%以上が野生動物による発生である。2002年では36%がアライグマで、31%がスカンク、17%がコウモリ(主に食虫)、6%がキツネである。それらの野生動物の発生地域は比較的限局しており、アライグマは東部地域、スカンクは主に中西部地域に分布している。面白いことに、同一地域で同種の動物間において、狂犬病ウイルスの遺伝子は長期間にわたりほとんど変異していない。このことから、ウイルスは潜伏期間中に抗体を

表4 米国におけるヒトの狂犬病から分離されたウイルスの由来 (1990～2002年)

由 来	国内感染	国外感染	国内感染
コウモリ	27/29 (93)	0/7	27/36 (75)
イヌ	2/29 (8)	7/7	9/36 (25)

() : %

産生していないか、抗体に感作されにくい生体内に潜んでいるものと思われる。

米国において注目される点は、ヒトの狂犬病と食虫コウモリとの関連である。米国では、1990年以来2002年までにヒトの狂犬病は海外からの持ち込み(7件)を含めて合計36件発生している。そのうち27件(75%, 国内のみでは93%)は食虫コウモリ由来ウイルスによることが判明している(表4)⁹⁾。ヒトと食虫コウモリとの接触頻度がそれ程高いと思われないのになぜヒトから分離されるのか不明である。この発生に関連する主な食虫コウモリは *Lasionycteris noctivagans* (シルバーコウモリ) か *Pipistrellus subflavus* (アメリカトウブアブラコウモリ) で、カナダから中南米の広い地域に多数棲息している。これらのコウモリから分離される狂犬病ウイルスは陸棲動物由来のウイルスに比べて、非神経系の細胞で、また低温での増殖性が高いことが明らかにされており、これらの性状がウイルスの粘膜や皮膚から体内への侵入を陸棲動物由来ウイルスより容易にしているのかもしれない^{10, 11)}。食虫コウモリの狂犬病は年々増加しており、注意を要する動物である。なお、米国においても、経口組換えワクチンが条件付きながら1995年より野生動物に使われ始めている。現時点では、発生数が減少しておらず未だ明確な効果が現れていない。

図2に示したように、アジア、アフリカ、中南米地域の発展途上国ではイヌがヒトや家畜に対する主な感染源動物で、多数の発生が推定されているが、実体は不明である。インドで30,000人、パキスタンで2,000～5,000人、バングラデシュで2,000人、ミャンマーで500～1,000人が毎年狂犬病で死亡しているといわれている。1984年に撲滅した韓国も1993年に北朝鮮との国境で再発し、2002年にはヒトを含めて77件に達している。中国も最近南部地域を中心に増加傾向にあり、2003年には約1,300人

が死亡している。しかし、イヌへのワクチン投与を強力に実施しているタイでは50～70件で、10年前に比べて約1/3～1/6に減らしている。しかし、首都のバンコク市内を含め、全土に多数の放浪犬がおり、それらへの経口ワクチン接種がさらなる発生減のカギを握っている。

47年間狂犬病の発生がない日本にとって、海外からのウイルスの侵入と万一侵入した場合に備えての対策が重要である。1つは動物検疫の強化である。以前、狂犬病予防法による検疫対象動物はイヌのみであったが、2000年にネコ、キツネ、スカンク、アライグマが検疫対象動物に追加された。さらに、2004年検疫対象動物は生後3カ月目に初回免疫を、その4週間後に2回目の免疫を行い、その後6カ月間の待機期間ならびに抗体測定を義務付けることになった。さらに2005年にコウモリや野生哺乳類は原則的に輸入禁止となる。この法律改正により、輸入動物によるウイルスの持ち込みは皆無になるものと期待される。問題は不法に輸入される動物である。北海道や日本海沿岸の各港ではロシアからの船舶が多数入港しているが、これらの船に伴ってくるイヌの港湾地区での放し飼いが話題になっている。ロシアでは狂犬病の発生が近年増加しているが、これらの船の出航地域である沿海州やシベリア東部における狂犬病の発生状況はほとんど明らかになっていないからである。また、日本国内で高価な価額で販売されているイヌの密輸入の噂も伝え聞かしている。これらに対しては港湾での監視、捕獲、外国船への広報活動を強化する必要がある。さらに、オーストラリアをはじめパプアニューギニア、フィリピンで確認されているリッサウイルスの侵入である。このウイルスが東南アジア地域にどの程度広がっているのかはまだ明らかでない。早急にリッサウイルスの浸淫調査が望まれる。

以上のようにわが国周辺地域における狂犬病ならびにリッサウイルス感染症の発生状況は、けっして楽観視できるものではない。十分な検疫制度が働いていてもさまざまな感染症が新たな地域に出現していること、本病が極めて危険な人獣共通感染症であること、万一発生した場合社会的な大混乱が予想されることなどを考慮すると、イヌへのワクチン接種は極めて有効な手段といえるであろう。最近日本におけるイヌへのワクチン接種率(登録数に対する注射

頭数) が約 75% と 10 年前に比べ 24 ポイントも低下している。わが国がイヌへのワクチン接種により狂犬病の撲滅を達成した歴史を考えると憂慮すべき事態である。

Ⅲ. 病 態

狂犬病ウイルスで自然感染したイヌの潜伏期間は 1 週間から 1 年 4 カ月 (平均 1 ~ 2 カ月) と不定で、本病の特徴の 1 つである。潜伏期間中の体内におけるウイルスの潜伏場所は不明である。咬傷部位から体内に侵入したウイルスは軸索を介して末梢から中枢神経組織に達し、そこで増殖する。増殖したウイルスは、再び軸索を介して末梢神経へ伝播される。ウイルスは通常血流を介して体内に伝播することはない。一部のウイルスは唾液腺細胞で増殖し唾液中に大量のウイルスを排出する。ウイルスの唾液中への排泄は最も早くて発症の 13 日前、一般的には 3 ~ 5 日前から始まる。したがって、咬傷事故を起こしたイヌが事故後 2 週間たっても症状を現さなければ、咬んだ時点で唾液中にウイルスを出していなかったことになり、咬まれたヒトは狂犬病になる心配はないといえる。発病動物は咽喉頭の麻痺による嚥下障害を起こして唾液を飲み込めず外部へウイルスとともに排泄し、咬傷により感染を広げていく。前駆期には暗所への隠れ、食欲不振、情緒不安定などの挙動異常が 1 ~ 2 日間認められる。その後、狂躁型か麻痺型のいずれかの症状を示す。発病動物の 80 ~ 85% は狂躁型で、異嗜、反射機能の亢進、顔貌険悪、各部位の筋肉組織のれん縮、振せん、角膜乾燥、嗄れ声、流涎などの興奮状態が 2 ~ 4 日間続いた後、運動失調、下顎下垂、脱水、意識不明の麻痺状態を 1 ~ 2 日間経て死亡する。したがって、狂躁期には極めて攻撃的で飼い主も識別不能となり咬傷事故が多発する。麻痺型は発病初期から麻痺症状が 3 ~ 6 日間続いて死亡し、人獣への被害はほとんどない。他の動物の症状もほぼ同じである。

ヒトの場合、動物による咬傷後の潜伏期間は通常 14 ~ 90 日間であるが、まれに 7 年間の長期に及ぶ症例も報告されている¹²⁾。発熱、頭痛、倦怠感、食欲不振、咬傷部位周辺の知覚異常などの前駆症状が 1 ~ 4 日間ある。その後、患者は過度の運動活動性、興奮、錯乱、幻覚、筋の痙縮などが出現する。

脳幹機能障害の 1 つとして、過度の流えいの嚥下困難を引き起こし、恐水症状が現れる。さらに進行すると各部位の麻痺、全身痙攣を起こし、昏睡に陥り球麻痺により死亡する。人為的支援器具を装着していないかぎり発病後 4 ~ 20 日間でほぼ 100% 死亡する。他のウイルス性脳炎と狂犬病とを区別することは難しい。最も有益な情報は 2 週間 ~ 3 カ月以内に動物に咬まれたり、それらの唾液に暴露された経歴の有無である。ギラン・バレー症候群、麻痺型の場合ポリオ脳炎との鑑別も重要である。

本病は、主として罹患動物からの咬傷による感染であるが、時々角膜移植による感染も明らかにされている。最近、米国とドイツで肺臓、肝臓、腎臓移植を受けたヒトが発病死しており、何らかの対策が必要になっている。しかし、潜伏期間中の本病の診断は発病数日前を除くと全く確立されていない。

本病の診断として、発病動物の脳組織の塗抹標本を用いて蛍光抗体法によりウイルス抗原を検出する方法が最も有効である。材料の採集から診断まで、約 2 時間で完了する。検出率はイヌで 98% に達し、迅速かつ確実な方法として現在世界中で使われている。抗原陰性の場合、必ず脳組織の乳剤遠心上清をマウスの脳内に接種する。接種後 3 日以降 21 日以内に神経症状を呈して死亡したマウスはその脳組織におけるウイルス抗原を蛍光抗体法で調べる。また、感染脳組織から RNA を抽出し、ウイルスの N 遺伝子を検出する RT-PCR 法も行われている。この方法は自家融解した組織でも短時間に遺伝子を検出できる利点があり、マウス脳内接種に代わる迅速診断法として急速に普及している。潜伏期間中に血中抗体はほとんど上昇せず、抗体測定による生前診断はできない。生前診断として、角膜や皮膚毛根部の神経細胞における蛍光抗原の検出が試みられているが、発病前の検出率は低く、発病後の確定診断としてのみ用いられている。

狂犬病ウイルスの本格的な研究は、冒頭に記述したように固定毒を作出した Pasteur により始められ、1950 年代までに免疫に有効なさまざまなワクチンの開発、1970 年代後半に狂犬病ウイルスの構造蛋白質に対するモノクローナル抗体の作出、1980 年代にウイルス遺伝子のクローニング、1990 年代にリバーシジェネテックス (逆遺伝学) の確立等が行われた⁷⁾。中でも、リバーシジェネテックスの手

法は、クローニングした cDNA から感染性のウイルスを作出する技術で、任意に遺伝子を変革したウイルスを創出することができる¹³⁾。現在この手法を用いて、狂犬病ウイルス遺伝子や構造蛋白質の機能解析、強い免疫原性を持たせた、あるいは病原性を喪失させた次世代型ワクチン製造株の創世などの研究が精力的に行われている。

文 献

- 1) Childs J.E.: *Epidemiology* 2002, Rabies. Jackson A.C., Wunner W.H. eds., Academic Press, Amsterdam.
- 2) Fooks A.R., Brookes S.M., Johnson N., McElhinney L.M., Hutson A.M.: European bat lyssaviruses: an emerging zoonosis. *Epidemiol. Infect.*, **131**: 1029-1039, 2003.
- 3) Arguin P.M., Murray-Lillibridge K., Miranda M.E., Smith J.S., Calaor A.B., Rupprecht C.E. : Serologic evidence of lyssavirus infections among bats, Philipines. *Emerg. Infect. Dis.*, **8**: 258-262, 2002.
- 4) Lumlertdacha B., Boongird K., Wanghongsa S., Wacharapluesadee S., Chanhom L., Khawplod P., Hemachudha T., Kuzmin I., Rupprecht C.E.: Survey for bat lyssaviruses, Thailand. *Emerg. Infect. Dis.*, **11**: 232-236, 2005.
- 5) Regenmortel M. H. V. V. et al., (2000) : *Virus Taxonomy Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Academic Press, San Diego, et al.
- 6) Warrell M.J., Warrell D.A.: Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet* **363**: 959-969, 2004.
- 7) Rupprecht C.E., Hanlon C.A., Hemachudha T. : Rabies re-examined. *Lancet Infect. Dis.*, **2**: 327-343, 2002.
- 8) Rabies Bulletin Europe ホームページ :
HYPERLINK "http://www.who-rabies-bulletin.org/"
http://www.who-rabies-bulletin.org/.
- 9) Krebs J.W., Wheeling J.T., Childs J.E.: Rabies surveillance in the United States during 2002. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, **223**: 1736 - 1748, 2003.
- 10) Dietzschold B., Morimoto K., Hooper D.C., Smith J.S., Rupprecht C.E., Koprowski H.: Genotypic and phenotypic diversity of rabies virus variants involved in human rabies: implications for postexposure prophylaxis. *J. Hum. Virol.*, **3**: 50-57, 2000.
- 11) Morimoto K., Patel M., Corisdeo S., Hooper D.C., Fu Z.F., Rupprecht C.E., Koprowski H., Dietzschold B.: Characterization of a unique variant of bat rabies virus responsible for newly emerging human cases in North America. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **93**: 5653-5658, 1996.
- 12) Smith J.S., Fishbein D.B., Rupprecht C.E., Clark K.: Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. *New Eng. J. Med.* **324**: 205-211, 1991.
- 13) Schnell M.J., Mebatsion T., Conzelmann K.K. : Infectious rabies viruses from cloned cDNA. *EMBO J.*, **13**: 4195-4203, 1994.