

狂犬病口服疫苗空投方法資料整理

前言

有關狂犬病口服疫苗空投方法之資料不多。本文使用 1988 年至 1994 年，美國農業部針對美國德州南部發生之「家狗-土狼 (Domestic Dog-Coyote, 簡稱 DDC)」之狂犬病株引起德州 531 例狂犬病之疫情所作之防疫措施為撰寫藍本 (Sidwa et al. 2005)。

疫情概況

疫情自 1988 年始於德州南部，沿著美國墨西哥邊界，至 1994 年擴大到 18 個郡。共有 270 隻土狼 (*Canis latrans*) + 216 隻家犬 (*Canis familiaris*) + 45 隻其他野生和家畜，總計 531 隻動物罹患家狗-土狼株狂犬病。因為本疫情之狂犬病毒株對家犬與土狼都有高感受性，故可以迅速在都市犬與土狼，甚至其他犬科野生動物造成大流行。如果不及時阻止，疫情會在次年到達聖安東尼奧市區並以同心圓向外輻射。因為美國的寵物接種率僅為 25% (<70%)，故情況危急。

口服疫苗空投之實施方法

1. 疫苗：使用痘病毒(vaccinia virus)載體，痘病毒含有能夠引發免疫反應之狂犬病病毒之醣蛋白次單位疫苗。每粒投擲之口服疫苗誘餌含有 2 ml 病毒；病毒濃度為 $10^{7.4}$ virus particles/ml，裝置於軟性聚乙烯塑膠小袋(soft polyethylene plastic sachet)；外部以狗食與魚為基底之誘餌包覆，最外層是以低溫封存之蠟質立方錐體，重 40 克；立方錐體之空投疫苗大小為：1.5*3.2*1.9 cm。
2. 投擲區(Target area)之設定：以前一年家狗-土狼(DDC)狂犬病發病地點之座標定為口服疫苗之投擲區。沿土狼疫區建立一個封鎖性質之投擲區。因為在目標區之南方有靠海之天然屏障，故在投擲區之北側擴增 32 公里的緩衝投擲區 (圖 1)。
3. 投擲計劃(Distribution plans)：第一年疫苗的投擲數是 19~27 doses/km²。在隨後的幾年裡，投擲數為 27 doses/km²。
4. 實施方法(Implementation)
 - (1) 飛機設置自動化投擲系統(automatic delivery system)，包括：電腦導航定位執行投擲，並附加數據收集功能。投擲計劃是通過數位化地圖+地理資訊系統軟體+全球定位系統(GPS)導航設備。

- (2) 飛機之平均地面速度=140 節(knot)；註：1 knot = 每小時飛行 1 nautical mile. 1 nautical mile = 1.852 km.
 - (3) 飛機之飛行高度=維持在海拔 152 米之高度。
 - (4) 投擲之飛行線路間隔為 800 米；每一顆疫苗之投擲間隔距離與相對密度為 64 米 (19 doses/km²) ~ 46 米 (27 doses/km²)之間。
 - (5) 在德州南部，最高紀錄是每天完成 14 次航班，平均投擲率為 3,300 劑量/飛行小時，包括基地起飛往返的飛行時間。九年中在 390,052 平方公里之地區面積共投擲了 9.35 百萬劑量(dose)之疫苗。
 - (6) 空投疫苗是從疫情出現之第二年開始，空投在每年的 1 月份執行；偶爾會因氣候不利於飛行而延至 2 月初完成空投。空投在冬季實施是因為德州南方之夏季極端炎熱，會影響疫苗的效力；此外，紅火蟻 (*Solenopsis invicta*) 在夏天會競食口服疫苗之誘餌 (bait)；此外，冬天因為野生動物之食物供應量少，故會增加撿拾誘餌之可能性
5. 監測(Surveillance)：疫苗空投後 30 至 45 天，投擲區之野生動物之血清抗體濃度可達最高值，此時在疫苗空投之地區 (圖 1) 由狩獵法採集動物之牙齒和血清。德州南部的樣本共收集了 963 隻土狼，66 隻野豬，16 隻山貓，14 隻浣熊，2 隻獾，2 隻灰狐，2 隻 collared peccaries，1 隻犰狳和 1 隻長耳兔。此外，所有狂犬病病例的病毒株，德州衛生局實驗室均有保存。
 6. 生物標誌物分析(Biomarker analysis)：在空投計畫實施之前，從德州南部投擲區域採集的 98 個土狼牙齒標本中，均未發現四環素之標誌。
 7. 血清學評估(Serologic evaluation)：用 RFFIT 技術進行狂犬病中和抗體力價測定。

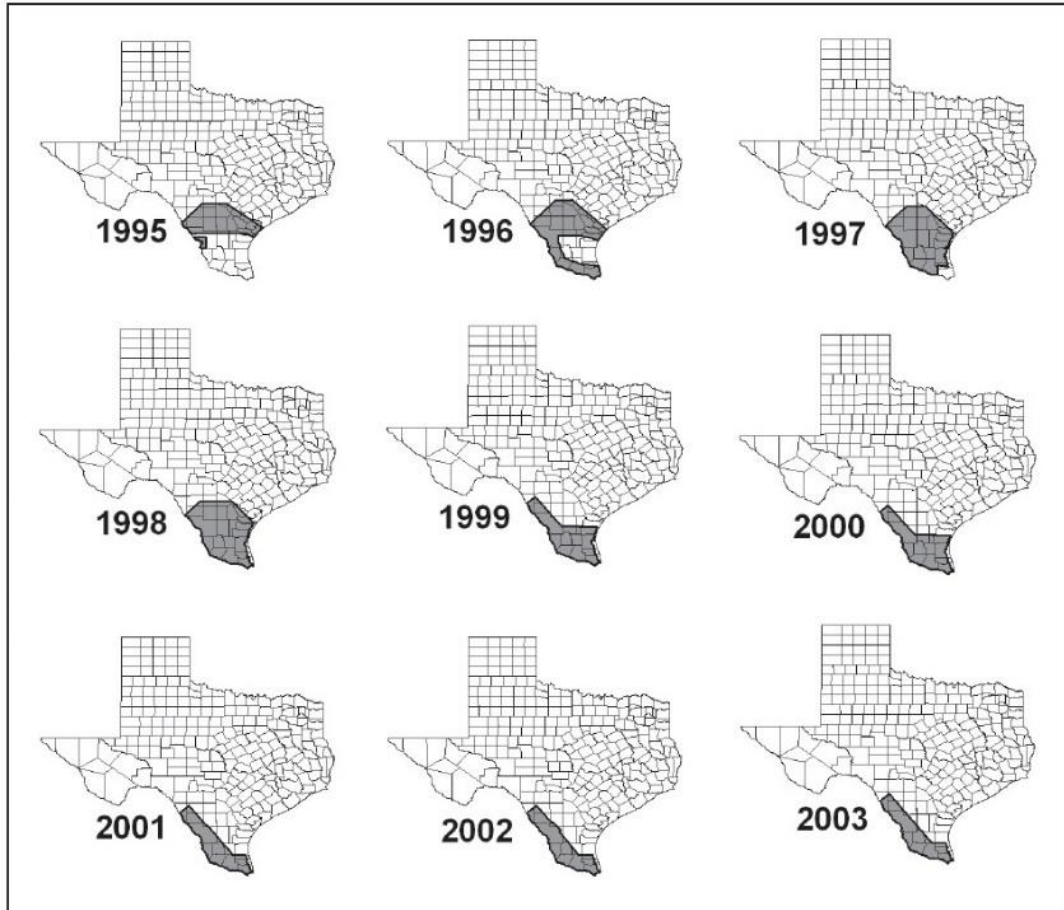


Figure 1—Illustration of target areas of an oral rabies vaccination program for coyotes in south Texas.

圖1. 德州南部土狼口服疫苗投擲目標區域之設定

結果

表 1 是根據各空投區的土狼(德州南部)之：(1)狂犬病疫情、(2)四環素生物標誌物的檢測結果、以及(3)血清狂犬病中和抗體的檢測結果共三項指標進行空投防疫之效果分析。表 2 是非目標動物的血清狂犬病中和抗體。

Table 1—德州南部口服狂犬病疫苗空投計劃投擲區域土狼的物的分析數據

年	四環素標誌 (陽性率)	血清中和力價 (陽性率)	病例數
1994	---	---	122
1995(空投開始)	35/89 (39)	41/230 (18)	142
1996	41/72 (57)	45/70 (64)	20
1997	71/82 (87)	67/82 (82)	6
1998	53/65 (82)	41/65 (63)	5
1999	86/121 (71)	105/121 (87)	10
2000	97/148 (66)	109/148 (74)	0
2001	70/93 (75)	43/93 (46)	1
2002	97/124 (78)	67/124 (54)	0
2003	25/30 (83)	23/30 (77)	0
Total	575/824 (70)	541/963 (56)	0

Biomarker = 牙齒與骨組織之四環素 Fluorescent tetracycline lines in tooth and bone tissues. RFFIT = 快速螢光抑制試驗 Rapid fluorescent focus inhibition test.

Table 2—德州南部空投疫苗非目標物種的中和力價檢測結果(陽性數/樣本數)

Species 物種	1995*	1996	1997	總計
Feral hog 野豬	2/24	10/16	15/26	27/66
Raccoon 浣熊	2/10	0/2	2/2	4/14
Bobcat 山貓	0/5	0/1	2/10	2/16
Gray fox 灰狐	0/0	0/0	1/2	1/2
Collared peccary 西貘	0/2	0/0	0/0	0/2
Badger 獾	0/2	0/0	0/0	0/2
Armadillo 犴貘	0/1	0/0	0/0	0/1
Jack rabbit 長耳野兔	0/0	0/1	0/0	0/1

RFFIT = 快速螢光抑制試驗 Rapid fluorescent focus inhibition test.

流行病學評估(Epidemiologic evaluation)：

1. 空投計畫開始之前(1996 止)，由家狗-土狼狂犬病病毒株引起的疫情一直以 72~80 公里/年的速度向北擴散，1996 年之疫區包括德州南部的 21 個相鄰之郡。
2. 空投計畫開始之後，疫情之擴散即降低並逐漸停止。德州南部的疫情效果的進展：1994 年有 122 例、1995 年有 142 例、1996 年有 20 例，1997 年 6 例、1998 年 5 例、1999 年 10 例、2000 年 0 例，2001 年 1 例、2002~2003 年都是 0 例。故知疫情確實逐漸減少。

生物標誌物分析(Biomarker analysis)：以四環素為指標的偵測，在德州南部的所有年齡層+所有年份的土狼中有 70%陽性率 (575/824)。2003 年的檢出率為 83% (25/30)。此數字與前幾年相似：包括 1995 年的 39%，1996 年的 57%，1997 年的 87%，1998 年的 82%，1999 年的 71%，2000 年的 66%，2001 年的 75%，2002 年的 78% (表 1)。

血清學評估(Serologic evaluation)：

1. 表1顯示德州南部的投擲區採集的9種物種的1,067隻動物之血清樣本中，有 963隻土狼，彼等之血清中和抗體結果如下：541隻 (56%) 抗體力價是 1：5。血清抗體力價在 1：5 以上視為陽性。
2. 表2顯示全程計劃所有其他物種血清反應呈現陽性的有：野豬 (27/66 [41%])，浣熊 (4/14)，山貓 (2/16)，灰狐 (1/2)，西貘(collared peccaries) (0/2)，獾 (0/2)，犴狻 (0/1) 和長耳野兔 (0/1)。

討論

根據家狗-土狼狂犬病病毒株病例之停止可知，本空投計畫實施後德州南部的犬型狂犬病疫情似乎已經停止。2001 年發現的唯一的一隻狂犬病犬是被認為是一個境外移入案例。

研究限制：本計劃資料不足之處有二。第一點是投擲區動物族群數不明；此外，口服疫苗的免疫持續時間之基礎資料不足。故疫情必須從流行病學理論來判斷。對於大多數疾病言之，群體免疫力(herd immunity)是控制或消除疾病的重要關鍵。群體免疫的理論基礎是 The mass action principle。該理論在 20 世紀初出現，有助於了解疫情的動態。

由於疾病在流行病期間蔓延，因此在疫情發生的早期，發病的動物數目會高；反之，為發病但有感受性的族群數會減少。最後，雖然有感受性的族群存在，但因為新發生的病例數降至零，使疫情結束。空投疫苗的目的是建立群體免疫力。群體免疫力被定義為群體對於本病的抵抗力，使感染率降低，疫情停止散佈，停止散佈的原因包括降低有感受性的族群接觸到生病的動物。

雖然在固定的投擲區與固定的時段中，狂犬病真正發生的病例數與動物之族群數的數字無法精確取得，但本試驗在對土狼的數據顯示：當群體免疫力在達到50%到60%的血清陽性力價時即可出現防疫的效果(參考表1)。

控制疫情之因素：是透過有感受性動物感染後死亡降低族群數，加上口服接種引起族群的保護性免疫；二者的影響產生了群體免疫力並且停止了疫情。相關的流行病學影響因素(influencing factors)包括：疾病潛伏期(latent period)、動物家庭活動半徑(animals' home range)、物種生存活動模式(species dispersion pattern)、出生率(birth rate)、移行抗體時效(length of the period of maternal antibodies)、死亡率(death rate)、免疫力時效(loss of immunity)等。

每一個動物撿拾疫苗數的變異(標準差)，主要是受到飛行路線間隔距離之影響，而較不會受到總空投數量的影響。當飛行時路線相距太遠時，有些動物的活動範圍因位於二條空投路線之間，以至於沒有機會撿拾到疫苗。反之，德州南部有許多2到8歲的土狼之齒+骨都發現有多條年輪之四環素線，證實牠們在這幾年間重複的吃到空投之疫苗。

有些動物發現有四環素生物標誌但沒有血清力價。可能之原因有三：1.因為抗體產生的時間比建立齒+骨之標記要慢，動物可能在吃到疫苗但尚未出現抗體時被獵殺。2.動物可能在數年前已成功接種並且獲得防疫力，但在採樣時，抗體的血清濃度已經低至檢測不到。3. 動物可能也只吃了誘餌但未吃到疫苗，這樣也會導致出現四環素標誌但沒有血清抗體。

以土狼與狐狸比較說明影響口服疫苗投擲之因素：1. 棲息地：土狼活動範圍大，棲息地是廣大之平原；狐狸活動範圍小，主要棲息在山區內；2. 活動密度：狐狸活動範圍小，空投之疫苗必須比土狼密且需要更靠近巢穴；3. 土狼與狐狸之食性不同，誘餌不同。

根據以上之分析，土狼活動範圍大，棲息地是廣大之平原，空投效果大。狐狸因為活動範圍小，空投之疫苗必須密集且需要更靠近巢穴，故狐狸需要之預算比土狼更多。

參考資料

1. Clark KA, Neill SU, Smith JS, et al. Epizootic canine rabies transmitted by coyotes in south Texas. *J Am Vet Med Assoc* 1994;204:536–540.
2. Clark KA, Wilson PJ. Canine and gray fox rabies epizootics in Texas, in *Proceedings. 12th Great Plains Wildl Damage Control Workshop* 1995;83–87.
3. Meehan SK. Rabies epizootic in coyotes combated with oral vaccination program. *J Am Vet Med Assoc* 1995;206:1097–1099.
4. Fearneyhough MG, Wilson PJ, Clark KA, et al. Results of an oral rabies vaccination program for coyotes. *J Am Vet Med Assoc* 1998;212:498–502.
5. Nelson KE, Williams CM, Graham NMH. *Infectious disease epidemiology*. Gaithersburg, Md: Aspen Publishers Inc, 2001; 38–39,151, 160–162.
6. Sidwa et al. 2005. 1995-2003 Evaluation of oral rabies vaccination programs for control of rabies epizootics in coyotes and gray foxes: 1995–2003. *JAVMA* 227(5): 785-792)

全文完