

原 著

西ケニア農村部における HIV 感染の乳児死亡率への影響と Zidovudine (ZDV) 短期療法による HIV 母子感染対策としての有用性

¹⁾和歌山県立医科大学産科婦人科学講座

²⁾ケニア中央医学研究所

³⁾国際協力事業団ケニア感染症研究対策プロジェクト(Ⅱ)

垣 本 和 宏¹⁾³⁾ Elijah M. Songok²⁾³⁾

Influence of HIV Infection on the Infant Mortality Rate and Feasibility of Short-course Zidovudine (ZDV) Regimen for the Prevention of HIV Vertical Transmission in Rural Western Kenya

Kazuhiro KAKIMOTO¹⁾³⁾ and Elijah M. SONGOK²⁾³⁾

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Wakayama Medical College, Wakayama

²⁾Kenya Medical Research Institute, Kenya

³⁾Research and Control of Infectious Diseases Project (Ⅱ) in Kenya,

Japan International Cooperation Agency (JICA)

概要 西ケニア農村部における zidovudine (ZDV) 短期投与による HIV 母子感染防止策の有用性と期待される効果を検討した。西ケニアにおいて十分な説明と同意が得られた妊娠18～22週の無症候妊婦428名に対して抗 HIV 抗体(以下抗体)を検索した。十分な説明の後、希望した抗体陽性妊婦には ZDV を妊娠36週から400mg/日、分娩開始時に300mg、分娩中に300mg/3時間、それぞれ経口で投与した。HIV 陽性妊婦より出生した児は生後4カ月ごとに採血し polymerase chain reaction 法を用いて HIV の検出を試みた。さらに乳児死亡率を検索し HIV 感染の有無による死亡率の差を比較した。対象妊婦の抗体陽性率は25.0%(107/428)であった。Kaplan-Meier 法を用いた生後12カ月時の児への感染率は ZDV 投与群(n=48)で14.8%、非投与群(n=31)で44.5%と、66.7%の感染予防効果がみられた(p=0.0032)。また、生後12カ月時の児の死亡率は抗体陽性の妊婦から出生した児(n=92)では22.3%、抗体陰性妊婦の児(n=235)では8.0%と、抗体陽性の妊婦の児の死亡率が有意に高かった(p=0.0003)。さらに、抗体陽性妊婦より出生した児のうち、HIV 感染児(n=20)の生後12カ月時の死亡率は31.1%、非感染児(n=59)の死亡率は10.2%と有意差があった(p=0.0108)。ZDV 短期投与が発展途上国農村部においても HIV 母子感染防止に有用であることが判明した。また、HIV 感染児を減少させることにより他の発展途上国農村部においても乳児死亡率の低下を期待できると示唆された。

Abstract Objective : The feasibility of a short-course zidovudine (ZDV) regimen for the prevention of HIV vertical transmission in a rural area of western Kenya was examined. And the influence of HIV infection on the infant mortality rate was determined.

Methods : After counseling and obtaining informed consent, 428 pregnant women (18—22 weeks of gestation) were enrolled at antenatal clinics in rural western Kenya, and their HIV serostatus was determined. The positive pregnant women who agreed were given ZDV orally (from 36 weeks of gestation 400mg/day, at onset of labor 300mg, during labor 300mg every 3 hours), and no ZDV was given to infants after delivery.

Their infants were followed up every 4 months for 12 months after birth, and the HIV status of the infants was detected by the polymerase chain reaction. The mortality rate of the infants was also investigated.

Results : The prevalence of HIV in the pregnant women was 25.0% (107/428), and the rates of transmission to the infants in the 12 months after birth in the ZDV group (n = 48) and the non-ZDV group (n = 31) were 44.5% and 14.8%, respectively, showing 66.7% efficacy (p = 0.0032). The mortality rates of HIV infected and non-infected infants born to HIV positive mothers were 31.1% and 10.2%, respectively (p = 0.0108).

Conclusions : The results suggested that a short-course ZDV regimen for HIV positive pregnant women is useful in preventing HIV vertical transmission and could contribute to a reduction in the infant mortality rate in rural areas in other developing countries also.

Key words : HIV · Zidovudine · Vertical transmission · Infant mortality · Developing countries

緒 言

1998年末の Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) と世界保健機構 (WHO) の統計¹⁾によると、1998年末の世界の human immunodeficiency virus (HIV) の感染者は3,340万人で、そのうち120万人が15歳未満の小児と推計している。また、15歳未満の小児の HIV の感染原因のうち90%以上は母子感染によるもので、年間に約58万人の小児が新たに母子感染により HIV に感染していると計算されている。

現在の先進国における HIV 母子感染防止策として1994年にアメリカの Centers for Disease Control and Prevention (CDC) が勧告した zidovudine (ZDV) を用いた regimen²⁾が1つの標準的な対策法となってきた。しかし、発展途上国においてはこの方法は費用、持続点滴に必要な器具の供給などの面から現実性がなく、このため、発展途上国における HIV 母子感染防止対策は、ZDV を妊娠36週より内服し分娩中も ZDV を内服する ZDV 短期療法が検討されているところである。

筆者らは、1996年よりアフリカのケニア共和国 (以下ケニア) において国際協力事業団 (JICA) が実施するケニア感染症研究対策プロジェクトの一環として、首都ナイロビより約500km 離れた西ケニアの農村部での妊婦の HIV 感染状況を検索し、同地域での HIV 母子感染対策としての ZDV 短期療法の有効性、農村部で対策を実行する際の問題点などを検討したので報告する。

研究対象と方法

1. 研究対象

1996年8月からの1年間に西ケニアの Nyanza 州にある6つの診療所と1つの病院の妊婦外来に訪れた妊娠18~22週の妊婦のうち、HIV 抗体検査とその後の ZDV 投与について十分に informed consent が得られた無症候の妊婦428名を対象とした。ただし、登録時に血中ヘモグロビンが7.5g/dl 未満の者、過去に抗レトロウイルス剤の投与を受けたことがある者、現在、臨床的適応により抗レトロウイルス剤投与の必要のある患者は登録から外した。

2. 研究方法

1) 抗 HIV 抗体の測定

上記の妊婦に対して妊娠24週までに採血し、ゼラチン粒子凝集 (particle agglutination = PA) 法を用いて抗 HIV 抗体 (以下抗体) をスクリーニングした。PA 法陽性の妊婦に対してはさらに enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 法を実施し両者が陽性の場合に抗体陽性とした。

2) 母子感染防止策の検討

抗体陽性妊婦に対してはカウンセリング後、希望者のみに ZDV を投与した。ZDV の投与は妊娠36週に入った時点から開始し、100mg を毎食後と就寝前又は6時間ごとに内服、さらに分娩時には陣痛の開始時点で300mg を内服し、分娩中は3時間ごとに300mg を内服した。なお、出生児に対しては ZDV シロップなどの抗レトロウイルス剤の投与を行わなかった。

抗体陽性者に対する分娩様式は他の適応がない

Table 1 Characteristics of mothers

		HIV positive (n=107)	HIV negative (n=321)	p value
Age	(yrs.)	22.7±4.4	23.0±5.0	0.587
Gestational weeks at delivery	(wks.)	38.2±4.0	38.2±3.4	0.934
Age at marriage	(yrs.)	17.6±2.5	17.4±2.9	0.770
Number of past deliveries		2.6±1.8	2.9±2.1	0.301

(mean±S.D.)

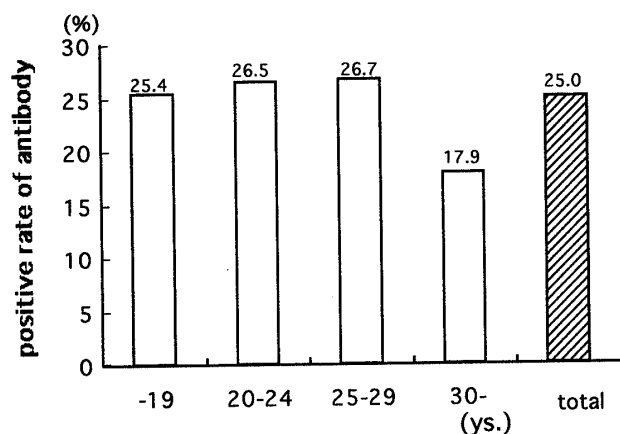


Fig. 1 HIV positive rates in different age groups

限りは経膈分娩とし、哺乳に関しては母乳によるHIVの感染の可能性の危険性と母乳の一般的な有利な点と人工乳の不利な点を十分に説明したうえで、妊婦自身に母乳哺育とするか否かを選択させた。なお、人工乳哺育を希望するものには人工乳の調乳の仕方を指導し粉ミルクを支給した。

出生した児については生後4カ月ごとに採血し、検体はただちにリンパ球を分離した後 polymerase chain reaction (PCR) 法により HIV の検出を試み、続けて2度 PCR 法陽性を示した児を HIV 感染児とした。

なお、ケニア中央医学研究所の倫理委員会の決定により placebo 群を用いた無作為化臨床試験とはせず ZDV 非希望者を ZDV 非投与群として対照にした。

3) 児死亡率の検討

抗体陽性者、陰性者の児の追跡調査により児の予後を検索し、さらには児への HIV 感染の有無が児の死亡率に影響しているか否かについて比較、検討した。

4) 統計学的処理

統計処理は t 検定、 χ^2 検定によって行った。生後12カ月時点での児への HIV 感染率、児の死亡率は Kaplan-Meier 法にて算出し、generalized-Wilcoxon 法にて感染率、死亡率を比較し有意差を検定した。いずれも $p < 0.05$ のときに有意な差と考えた。

結 果

1. 同地域の妊婦における HIV の感染実態

抗体陽性妊婦は428名中107名で抗体陽性率は25.0% (95%信頼区間: 21.9~29.1%) であった。抗体陽性妊婦と抗体陰性妊婦の間に、平均年齢、分娩時の平均妊娠週数、結婚年齢、既分娩数の差異はみられなかった (Table 1)。

年齢別の抗体陽性率は19歳以下と20~24歳、25~29歳の群に比べ30歳以上の群で低い傾向を示したが、いずれも統計学的には有意な差ではなかった (Fig. 1)。

2. ZDV 投与状況

分娩まで追跡可能であった抗体陽性妊婦104名のうち52名が ZDV の投与を受けた。ZDV の平均投与期間は 25.8 ± 11.1 日間で使用総用量は 10.9 ± 4.4 g であった。ZDV 投与群と非投与群との間には、年齢、出産場所、帝王切開率、母乳哺育率には差は認められなかったが、分娩週数は ZDV 非投与群では少なかった (Table 2)。

また、ZDV の副反応に関しては、食欲不振、下痢、発熱、筋肉痛を訴える患者はなく、投与中に副反応により投与を中止しなければならなかった症例もなかった。

3. ZDV 短期療法による母子感染率の防止効果

出生後も追跡可能であった児79名のうち母に ZDV が投与された48名を投与群、ZDV が投与されなかった31名を非投与群とした。投与群では6名、非投与群では12名の児が HIV 感染と判定された。

Table 2 Comparison of characteristics of ZDV and no ZDV groups

Category	ZDV group (n=48)	no ZDV group (n=31)
Age at entry	23.8±4.9	22.1±3.9
Gestational weeks at delivery	39.5±3.7	36.7±3.6*
Place of delivery		
Hospital or Clinic	22 (45.8%)	14 (45.2%)
Home	24 (50.0%)	14 (45.2%)
Others	2 (4.2%)	3 (9.7%)
Number of cesarean sections	1 (2.1%)	0 (0.0%)
Feeding status		
No breast-feeding	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Exclusive Breast-feeding	4 (8.3%)	6 (19.4%)
Partial Breast-feeding	44 (91.7%)	25 (80.6%)

*p=0.0015

(mean ± S.D.)

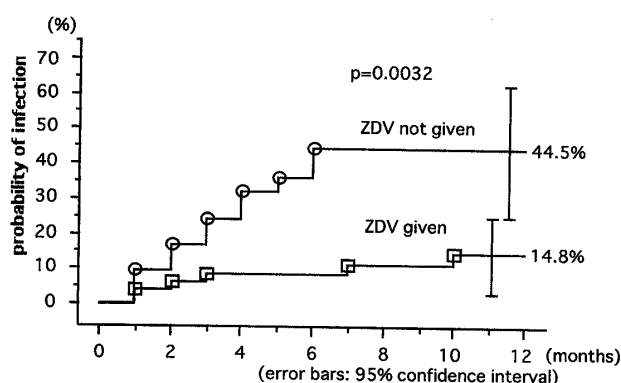


Fig. 2 Probability of passing on HIV Infection to infants

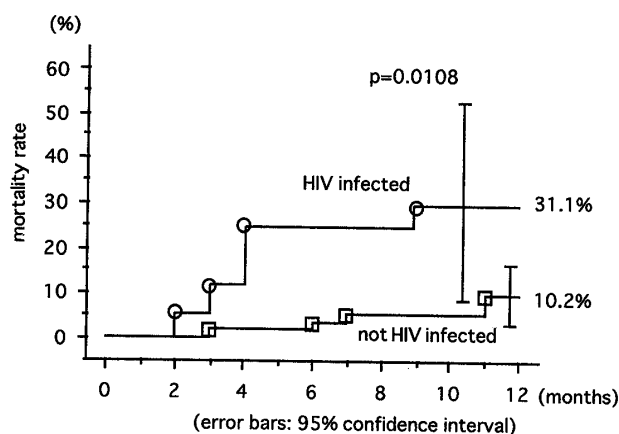


Fig. 4 Mortality of infants born to HIV positive mothers

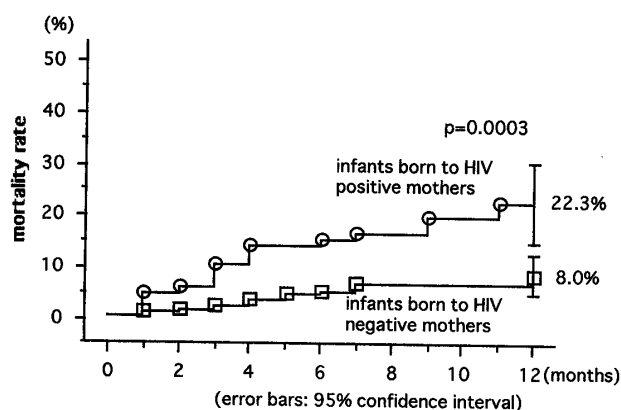


Fig. 3 Mortality of infants

Kaplan-Meier 法による生後12カ月時の HIV 感染率は投与群で14.8%(95%信頼区間: 3.5~26.0%), 非投与群で44.5%(95%信頼区間: 25.4~63.7%)と, 66.7%の感染予防効果がみられた($p=$

0.0032) (Fig. 2).

4. 児の死亡率の比較

抗体陽性の妊婦と抗体陰性の妊婦から出生した児のうち追跡可能で生存又は死亡の確認が取れた児は, それぞれ, 92名と235名であった. 生後12カ月時の児の死亡率は抗体陽性の妊婦から出生した児では22.3%(95%信頼区間: 13.1~31.5%), 抗体陰性妊婦の児では8.0%(95%信頼区間: 4.3~11.7%)と, 抗体陽性の妊婦の児の死亡率が有意に高かった($p=0.0003$) (Fig. 3). また, 抗体陽性妊婦より出生した児のうち, HIV 感染児 ($n=20$) の生後12カ月時の死亡率は31.1%(95%信頼区間: 7.5~54.6%), HIV 非感染児 ($n=59$) で10.2%(95%信頼区間: 1.7~18.6%)と有意差があった($p=0.0108$) (Fig. 4).

考 察

UNAIDS/WHO の報告³⁾によると、1997年のケニアの全人口に対する HIV の感染率は11.64%と発表されており、ケニアの HIV 感染率は世界的にもかなり高くなっている。さらに我々がコホート調査した西ケニアの Nyanza 州の HIV 感染率はケニアのなかでも比較的高く、妊婦の HIV 感染率は20%以上と報告されている。今回の我々の成績からも対象妊婦の抗 HIV 抗体陽性率は25.0%であり、この報告を支持する結果となった。

抗体陽性妊婦と陰性妊婦の在胎週数には差はみられず、Spinillo et al.⁴⁾が在胎週数は HIV 感染に関係ないことを示した報告と同様な結果となった。しかし、発展途上国での HIV 感染者は他の性行為感染症を伴っていることが多いことなどから、これらが絨毛羊膜炎などの原因となり早産が誘発されやすいという指摘もある⁵⁾。

ZDV を用いた試験について、対象として placebo 群をおいた無作為化臨床試験とはしなかった理由として、現地のケニア中央医学研究所の倫理委員会が placebo 群の設定は人権上倫理的に問題があると決定したことにある。これはこの試験を開始した当時、他の施設の研究で placebo 群となった妊婦に対しての人権問題⁶⁾⁷⁾が浮上していたことからの決定である。このため、本研究では ZDV 投与群に属するか否かを無作為抽出でなく妊婦の自らの意志で決定したこと、ZDV 投与群と非投与群の間では、妊婦の疾患自体に対する理解度、母乳哺育を含めた感染予防に対する意欲などが異なる可能性があることも否めず、また、ZDV 非投与群には妊娠36週以前に分娩した例も含まれたため ZDV 投与群と非投与群の分娩週数に有意差もみられた。これらについては、倫理的配慮が重視されるコホート研究の限界を言及せざるを得ない。

ZDV を用いた HIV の母子感染対策としては、アメリカ合衆国などの先進国で ACTG 076 regimen と呼ばれる方法が一般化されつつある。これは妊娠14週以降から分娩開始時までの ZDV の内服、分娩中の ZDV の持続点滴、出生児への6週間の ZDV シロップの投与となっており有効性が証明されて

いるが⁸⁾、その経費は決して安価ではない⁹⁾。特に発展途上国では費用、持続点滴に必要な器具の供給、長期にわたる ZDV 投与による副作用の監視面などからこの regimen は適さないとされ¹⁰⁾、ZDV などの抗レトロウイルス剤の短期療法による母子感染対策が発展途上国のいくつかの国で検討されている¹¹⁾。

一般に HIV の母子感染経路としては経胎盤、経産道、経母乳の3経路が認められているが、感染の3分の2以上は妊娠末期、分娩時の経胎盤感染および分娩時の経産道感染と考えられているので、ZDV を妊娠36週から開始する ZDV 短期療法は分娩時の感染に的を絞った対策であるといえる。さらに、ZDV による骨髄抑制など長期的な副作用¹²⁾¹³⁾が出現するのに ZDV 開始後1カ月以上かかることから、ZDV 短期療法は副作用の監視が行き届きにくい状況のなかでも比較的安全に実施できることも有利な点といえる。実際、我々の平均投与期間は25.8日と重篤な副作用が予想される期間より短いものであった。

他国の ZDV 短期療法については、すでにタイ王国のバンコク¹⁴⁾、象牙海岸共和国のアビジャン¹⁵⁾で試されその有効性が示されている。しかしながら、これらの報告は発展途上国を対象にしながらも実際上は首都である都市部において実施された研究であることから、発展途上国の一般社会とは異なる環境で実施された治験といわざるを得ない。一方で、今回の我々の研究は首都より約500 km 離れた農村部で、人口約30万人の最寄りの都市までは50~100 km あるような地域で実施された。したがって、このような農村部において60%以上の効果が確認されたところに今回の研究の意義があり、ZDV 短期療法が発展途上国の農村部でも十分実用に耐えるものであることが証明された。一例としてあげれば、分娩場所についてはこれまでの研究では全症例病院内での分娩であったのに対し、我々の症例の過半数は自宅などの医療機関外であったにもかかわらず、適切なカウンセリングと指導により ZDV 短期療法が農村部でも実施でき、その有効性が検証できたことは今後の発展途上国の HIV 母子感染対策上大きな意味を

もつと考えられる。

今回の我々の研究対象妊婦では、カウンセリングを行ったにもかかわらず実際に完全に母乳哺育を停止できた妊婦は一人もいなかったことから、完全な人工乳哺育はこの地方では困難であると考えられた。この理由として、人工乳供給時に指導をしても現状の生活環境からは人工乳調乳、哺乳瓶の消毒に必要な水の確保が実際には難しかったためと思われる。

一方、経膣分娩の際には産道を消毒することにより母子感染率が低下するとの報告¹⁶⁾もあるが今回は産道の消毒を奨励はしたものの実際にどのようになされているかを評価することが困難であったので、今回は検討には加えなかった。

また、自宅分娩の多い農村部では、実際に助産婦に代って分娩に立ち会う traditional birth attendant (TBA) が妊婦に対するカウンセリングや指導にあたることになるが、HIV 母子感染率を上記の ZDV 投与により有意に低下できたことから、TBA の HIV 母子感染への理解は十分に得られていたと考えられた。

一方、児の死亡率に関しては、HIV 陽性妊婦の児の死亡率が陰性妊婦の児に比較し有意に高く、児への HIV 母子感染が児の予後に関与していることが推測されたことから、HIV 陽性妊婦から出生した児のなかで HIV 感染児と非感染児の死亡率を比較した。その結果、HIV 感染児の死亡率は非感染児に比較しかなり高く、他の報告⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾と同様に同地方の児の予後には HIV 感染が大きく関わっていることが証明できた。今後は児の詳細な死因についても検索し HIV 感染と乳児死亡の関連についてより検討を加えることが今後の課題であると思われた。

以上の成績から一般的に HIV の母子感染率は先進国より発展途上国で高い¹⁶⁾とされているが、今回実施した方法(ZDV 短期投与)を用いることによっても発展途上国においては HIV 母子感染の防止には十分に有用であり、児の死亡率の低下に大きく寄与できる可能性が示唆された。

本研究は JICA ケニア感染症研究対策プロジェクト(Ⅱ)の技術移転による成果の一部であり、ケニア中央医学研究

所所長 Koech 博士、プロジェクト幹事で前ウイルス部部长の Tukey 博士らとの共同研究である。

最後に国内より御支援いただきました千葉峻三札幌医科大学小児科学教授、栗村 敬大阪大学名誉教授、ケニアに JICA 専門家として派遣されました白木公康富山医科薬科大学教授、市村 宏金沢大学教授、角野文彦彦根保健所長、藤山佳秀滋賀医科大学助教授、景山誠二富山医科薬科大学助教授、現地でのカウンセリング、検体収集などに協力いただいたケニア中央医学研究所の関係職員、JICA 関係者に心より感謝します。また、御懇篤なる御指導、御校閲をいただきました安藤良弥教授に深謝いたします。

なお本論文の要旨は第52回日本産科婦人科学会学術講演会(徳島市)において発表した。

文 献

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. AIDS epidemic update-December 1998 ; 1—17
2. MMWR. Recommendations of the U.S. Public Health Service Task Force on the Use of Zidovudine to Reduce Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus. MMWR vol. 43. No. RR-11, 1994 ; 5 : 1—20
3. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Kenya. Epidemiological fact sheet on HIV/AIDS and sexually transmitted diseases. June 1998 ; 1—12
4. Spinillo A, Iasci A, Dal Maso J, Di Lenardo L, Grella P, Guaschino S. The effect of fetal infection with human immunodeficiency virus type 1 on birthweight and length of gestation. SIGO Study Group of HIV Infection in Pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994 ; 57 : 13—17
5. Taha TE, Dallabetta GA, Canner JK, Chipangwi JD, Liomba G, Hoover DR, Miotti PG. The effect of human immunodeficiency virus infection on birthweight, and infant and child mortality in urban Malawi. Int J Epidemiol 1995 ; 24 : 1022—1029
6. Lallemant M, Coeur SL, McIntosh K, Brennan T, Gelber R, Lee T, Hammer S, Essex M. AZT in Thailand. Science 1995 ; 270 : 899—900
7. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. J Med Liban 1994 ; 42 : 88—89
8. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O' Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, Jimenez E, O' Neill E, Bazin B, Delfraissy J, Culnane M, Coombs R, Elikins M, Moya J, Stratton P, Balsley J. Reduc-

- tion of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994 ; 311 : 1173—1180
9. Mansergh G, Haddix AC, Steketee RW, Nieburg PI, Hu DJ, Simonds RJ, Rogers M. Cost-effectiveness of Short-course Zidovudine to prevent perinatal HIV type 1 infection in a sub-Saharan African developing country setting. *JAMA* 1995 ; 276 : 139—145
 10. Dabis F, Mandelbrot L, Msellati P, Perre P. Zidovudine to decrease mother-to-child transmission of HIV-1 : is it good for developing country? *AIDS* 1995 ; 9 : 204—206
 11. Cohen J. Bringing AZT to poor countries. *Science* 1995 ; 269 : 624—626
 12. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D, Hirsch MS. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 192—197
 13. Scalfaro P, Chesaux JJ, Buchwalder PA, Biollaz J, Micheli JL. Severe transient neonatal lactic acidosis during prophylactic zidovudine treatment. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 247—250
 14. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL, Chotpitayasunondh T, Chearskul S, Roongpisuthipong A, Chinayon P, Karon J, Mastro TD, Simonds RJ. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand : a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* 1999 ; 353 : 773—780
 15. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST, Roels TH, Kouassi MK, Lackritz EM, Coulibaly IM, Greenberg AE. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire : a randomised trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 781—785
 16. Biggar RJ, Miotti PG, Taha TE, Mtimavalye L, Broadhead R, Justesen A, Yellin F, Liomba G, Miley W, Waters D, Chipangwi JD, Goedert JJ. Perinatal intervention trial in Africa : effect of a birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. *Lancet* 1996 ; 347 : 1647—1650
 17. Halsey NA, Boulos R, Holt E, Ruff A, Brutus JR, Kissinger P, Quinn TC, Coberly JS, Adrien M, Boulos C. Transmission of HIV-1 infections from mothers to infants in Haiti. Impact on childhood mortality and malnutrition. The CDS/JHU AIDS Project Team. *JAMA* 1990 ; 264 : 2088—2092
 18. Zijenah L, Mbizvo MT, Kasule J, Nathoo K, Munjoma M, Mahomed K, Maldonado Y, Madzime S, Katzenstein D. Mortality in the first 2 years among infants born to human immunodeficiency virus-infected women in Harare, Zimbabwe. *J Infect Dis* 1998 ; 178 : 109—113
 19. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe : results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995 ; 8 : 506—510
(No. 8116 平12・1・26受付, 平12・6・5採用)