

4. BSE と変異型 CJD との間の関連性

4.1 1986年のBSEの発生に続いて、その疾病が人へ伝達する可能性が、科学者および政府役人双方の大きな関心事となった。サウスウッド作業部会は、スクレイピーでの経験に基づき、ヒトへの感染の危険性は非常に少ないと勧告した。BSEがヒトに経口伝達する可能性が全く排除されたわけではないので、当委員会は、既知の感染動物がヒトの食物連鎖に組み入れられることがあってはならないし、その動物のミルクについても同様であると勧告した。さらに彼らは、BSEがヒトに感染した場合、それによる臨床的な症状はCJDの場合に酷似したものになるだろうという仮説は合理的であると考えた。彼らの研究への提言の中で、ティレル博士が主宰する研究諮問委員会（ティレル委員会）は、BSEによるヒトへの危険性は非常に少ないという一致した見解を示し、また、世界中で行われている疫学的研究でスクレイピーとCJDとの原因関連性を特定したものはないと指摘した。しかしながら、BSEのヒトの健康への影響が無いという点について、それと同じ確証を与える必要性が認識された。そこで委員会は、全体の発生状況、地域的分布、年齢と性別の分布、職歴、医療行為への関わり、および異例の臨床的特徴に特に注目して、CJDの事例を実地調査するよう提言した。また彼らは牛の原材料に高度の曝露があったグループを先回りして監視することを提言した。サウスウッド作業部会とティレル委員会の働きは、第4巻：「サウスウッド作業部会」 1988-89年 および 第11巻：「サウスウッド後の科学者達」 にそれぞれ記述されている。

CJDサーベイランス

4.2 ティレル提言を受けた、1990年のCJDサーベイランスユニット（CJDSU）の設立は、第8巻：「変異型CJD」 に詳細に記述されている。編成チームの主たる狙いは、英国におけるCJDの発生を研究すること、およびBSEの発生につながると考えられる、疾病特性の何らかの変化 臨床的な、病理学上の、或いは疫学上の を特定することであった。

4.3 1992年からCJDサーベイランスユニットは、CJDでBSEにつながる可能性がある症例を確認する仕事を開始した。最初に、BSEの病歴がある農場におけるCJDの症例が確認された。しかし、分析結果がBSEとの関連性を証拠立てているわけではなかった。1995年に若年者二人におけるCJDの症例が報告された。若年者におけるCJDの発生は極めてまれな出来事であり、この時点までに世界で4件のティーンエイジャーの症例が記録されているに過ぎなかった。1995年末までにCJDユニットへ報告された若年者の症例は3件に増え、1996年3月までにこの数字は10件にまで増加した。発生件数のカウント、および農民および若年者におけるCJDの調査については、第8巻：「変異型CJD」 に記述がある。

4.4 これら10件における脳の神経病理学的所見で、大きくて異常なアミロイド斑を常に伴ったパターンが明らかになった。それはクールー病に見られるが、散発性のCJDでは異例のものであった。全症例を試験してみたのは、プリオン遺伝子座におけるコドン129中に類似したメチオニン/メチオニン遺伝子型があるが、家族性のプリオンの突然変異

では無いということであった。異常な臨床的特徴と目新しい病理は、この疾病の新しい変異型を暗示していた。それは今では変異型 CJD (vCJD) という名前がついている。BSE がこの新しい疾病の病原として最も可能性が高いと考えられた。というのは、英国における BSE の病原体への曝露は、1980 年代半ばに非常に多かったし、若年者の病例が突然発生することは、5 - 10 年というこの疾病の潜伏期間に合致していたからである。

4.5 次節以下では、二つの疾病間の関連性を調査するために設定された臨床研究について論じている。

BSE / CJD の関連性の実験研究

4.6 1998 年の初期の研究は、霊長類の実験種であるマーモセット(キヌ猿)への接種によって BSE のヒトへの伝達の可能性を試験することを狙いとしていた。二匹のマーモセットが 1992 年の初めに大脳内に接種を受け、この疾病に罹った。しかしスクレイピーは容易にマーモセットに伝達する(短い潜伏期間であるが)ということは知られていたため、結果は驚く程のことではなかった。かくして、その研究は、BSE のヒトへの伝達性を見通すための意味のある結果をもたらさなかった。vCJD が認められた以上、研究の主体は、BSE と vCJD との間のありうる関連性を調べることに立ち戻った。これらの研究は、1996 年 3 月以後に報告されたものである。当時これら疾病間の関連性の証拠は、単なる状況証拠であり、その存在を疑う者もいた。我々は、この疑問を解き 1996 年 3 月以前の vCJD の発生への対応が適切だったかを検討するために、3 月 20 日以後に起こった事柄を調べてきた。

4.7 各種の伝達性海綿状脳症 (TSEs) の潜伏期間と病理の観点から、株のタイピング研究がマウスと霊長類で実施された。1995 年初頭に始まった、神経病因学ユニット (NPU) と CJD ユニットとの共同研究では、マウスが、感染した脳のコモジネートを脳内および腹腔内に接種された。BSE の疾病パターン、後に vCJD として知られるところとなるが、それとネコ海綿状脳症 (FSE)、および外国産反芻動物の伝達性海綿状脳症 (TSE) が非常に類似していることが示された。その一方でスクレイピーや散発性の CJD のパターンとは異なっていた。ラスメサス・グループによるマカク猿での別の研究では、BSE 脳のコモジネートの脳内接種で生じる疾病の臨床的、病理的、分子的特徴は、vCJD に見られるものと似ていることが示された。この結果は、vCJD と BSE が同じ株の病原体によって引き起こされたということの肯定的な証拠をもたらすものであった。

4.8 1996、1997 年に発表された、コリンジ教授のグループによるウエスタン・プロットティング法の研究(ウエスタン・プロットティング法の技術は第 1 章で説明されている)によってある種の関連性が独自に確認された。その結果、蛋白質分解酵素によって消化され、ゲル電気泳動をかけられた脳サンプルにおいて、プロテアーゼ抵抗性のプリオン蛋白の 3 つのバンド(帯)を、標識した抗体を用いてビジュアル化することができた。バンド・サイズは、糖鎖形成と称する細胞反応によって蛋白質分子に結合される糖分子の数に依存する。PrP^{Sc} には分子への糖結合が 1 つないしは 2 つあるかもしれないし、無いかもしれない。この多様

性によりウエスタン・プロット上に3つのバンドが現れることになる。電気泳動中に、2つの糖分子を伴ったフラクションが他のものよりもゆっくり移動する。このバンドのパターンは、PrP^{Sc}の株およびコドン 129 における DNA 多形性の特性である。それぞれのフラクションの相対的な割合および PrP^{Sc} 分子の立体配座に依存して、4つの主要なパターンがある。散発性 CJD は、コドン 129 における変異体に依存して、タイプ 1かタイプ 2になることが分った。多くの医原性 CJD の症例は、タイプ 3のパターンである。vCJD および BSE は、タイプ 4のパターンである。ネコ海綿状脳症に罹ったネコおよび伝達性海綿状脳症に罹った動物園の動物種から採取したサンプルもまた、タイプ 4のパターンであり、PrP^{Sc}の BSE 株起源と一致する。これらのデータは、vCJD と BSE の時間的及び位置的な関連性と併せて、2つの疾病が同じプリオン株によって引き起こされたという、説得力ある証拠を与えるものである。

4.9 最近の研究ではヒトの PrP^{Sc} タイプを追加確認した。vCJD 患者から得られるが他のプリオン患者からは得られない 4 t PrP^{Sc} タイプが、リンパ節細網組織で、発見された。4 t タイプのパターンははっきりしていたが、vCJD の脳(タイプ 4)で見られるものとは少し違っていた。さらにその他のタイプ(6、7 および 8)は、目下調査研究中である。

4.10 しかしながら、これらの追加的タイプは広く一般に受け入れられていない。それは、別のグループによる同様な分析では、vCJD を散発性 CJD から分離して、プリオン糖鎖形成の 2つのパターンを確認できただけだという理由による。vCJD は、その糖化形状比に基づいて識別することができるであろう。しかし、それを行う知識が問題視された。糖鎖形成は、遺伝子による翻訳と共存あるいはその後続く事象であり、それ故に、その事象が発生する動物種の細胞タイプに影響されやすいからである。

4.11 さらに最近の重要な研究により、これら二つの研究間の食い違いは、プリオン蛋白における金属イオンの効果によるという可能性が示された。タイプ 1およびタイプ 2の両 PrP^{Sc} (即ち、散発性 CJD) が、プロテアーゼ消化の前の金属イオン除去に続いて、変更された糖鎖形成パターンを示した。それらは異なったパターンを生じるというよりは、むしろ両方のタイプが区別のつかない共通断片パターンを生じたということである。タイプ 3および 4の PrP^{Sc} (それぞれ医原性の疾患と vCJD)の同様な処理においては、それらを特徴づける分裂パターンは変わらなかった。これらの結果は、タイプ 1とタイプ 2の PrP^{Sc} の、それぞれの立体配座が金属イオンの存在に依存していること、および金属イオンの喪失は、蛋白質中の立体配座に変化を引き起こし、金属イオンを失った両タイプの異性体に共通の新しい蛋白質分解切断サイトが呈されることを示していた。これらの発見は 2つの研究間の食い違いを説明しただけでなく、株の特異性を異なる PrP^{Sc} 配座異性体に付与することにかかわる簡潔な翻訳後のメカニズムをも示すものであった。

4.12 またトランスジェニック・マウスも BSE と vCJD とを比較するための強力なツールになった。マウスにおいて別の種のマウスと PrP 遺伝子を置換することは、効果的には種の壁を取り払い、適切な実験モデルで疾病を研究することを可能にするものである。ヒトの

PrP 遺伝子を含むマウスで、BSE か、vCJD のどちらかの接種を受けたものは類似の臨床症状及び組織病理パターンを示した。そのパターンは散发性または医原性の CJD のそれとは異なっていた。消化された脳内物質をウエスタン・ブロット分析すると、BSE と vCJD の両感染グループでは、類似の糖鎖形成パターンが再度現れた。プルシナーによる、より最近の研究では、牛の PrP 遺伝子を移したマウスでの BSE の潜伏期間および神経病理は、スクレイピーとは異なるものの、同じ種類のマウスでの vCJD のそれと殆ど正確に同じであることが分かっている。

4.13 vCJD の顕著な特徴はその犠牲者の年齢が若いことである。これまでに記録された最年少の患者は 12 歳で発病した。最高齢者は 55 歳である。発病の平均年齢はおよそ 29 歳である。汚染された成長ホルモンを用いた治療により CJD を発病した患者を観察した結果は、13 年を平均として 5~15 年という潜伏期間の幅を示唆している。もし潜伏期間が vCJD においても類似していたならば(この仮定を支持する如何なるデータもないが)、vCJD の感染平均年齢が 15 歳近辺にあるかもしれない。

4.14 一つの幅く支持された見解は、vCJD が、高い BSE 汚染力価を含む動物の部位、特に脳、脊髄、および背根神経節を含む牛肉製品の中に、伝達されたとする見方である。そのような組織は、機械的に回収された食肉 (MRM) に見つかる予測できるかもしれない。したがって、これらの素材を含む加工牛肉製品が、子供と若い年代の成人に偏って消費されたかどうかを考えることは意味がある。15 歳以上のグループで、これらの製品の、年齢と関連づけた消費を考察する研究に我々の注意は向けられた。牛肉、ソーセージ、ミートパイ、およびコンビーフの消費では、各年齢との相関は無かった。しかしながらハンバーガーの項目では、消費量が年齢に伴って急激に落ち、さらに vCJD の、最初の 20 症例の年齢分布に相関を有していた。ハンバーガーは、消費量が年齢に伴って急激な減少を示す唯一の食肉製品であった。すべての食肉製品の中で牛の脳のホモジネートが、挽き肉をハンバーグに固めるのに一般的に使用されていたことを示す証拠を、その研究は指摘している。食品中における脳の使用は、英国では 1989 年に禁止された。そして我々は、その時以前にも脳が食肉製品の中にはめったに含まれていなかったという幾つかの反証を受け取っていた。それにもかかわらず、加工食品中での MRM の使用は、若い vCJD 患者での感染可能ルート有力な候補として残った。試験されるべきものとして残り、かつ、vCJD 患者の年齢分布の説明となりうる他の可能性としては、下記のものがある。

成人に比べて子供において、扁桃炎のような鼻咽腔の感染もしくは潰瘍、または胃腸炎のような下部腸管の感染もしくは潰瘍の発生件数が増加すること。伝達性海綿状脳症が、傷を負った皮膚と、胃腸管の内側を覆っている膜のような粘膜を通して伝達を仲介するであろうという証拠がある。

歯肉損傷による感染は、歯の萌出に関係している。

牛の構成部分を含む培養組織で作られたワクチンを経由した医原性伝達。

4.15 遺伝的感受性の可能性に関して、その唯一の証拠は、すべての vCJD 患者(現在 50

以上を数える)が PRNP 遺伝子のコドン 129 において、メチオニンのホモ接合体となっているという観察からもたらされる。この変異型は、人口の 38 パーセントにおいて起こることから、他の多くの要因が(他の遺伝座での多形性を含めて) この疾病への感受性に関わっていると間違いない。第 8 巻 : 「変異型 CJD」 でより詳しくこれについて議論する。

vCJD の流行規模の推定

4.16 この報告では、我々は BSE がヒトに伝達するという可能性に対して採られる対策を徹底して考察する。これらの対策は、差し迫ってはいないとはいえ、その危険性への予防的措置として実施された。その重要性は、BSE がヒトへ伝達されることがどの程度事実上立証されているかを後追いの知識で照会して、初めて見えて来る。それゆえ次節以下で、はっきりした結論を下すには時期早尚であることを示す。

4.17 vCJD の可能性ある流行規模を推定する試みは、疾病に関係する変数が多いことが妨げとなってきた。個体に BSE が伝達する確率を決定するのに重要な要因である、病原体量、接触ルート、潜伏期間、遺伝的感受性、そして牛と人との間の、種の壁の大きさ、などが未知である。それでも、複雑な数学モデルを用いて、起こりうる件数を予測することを試みた疫学者、統計学者のグループがあった。採用した方法論が異なっていた結果として、これらのグループが、ほんの数件から数百万の幅を示す予測値の変動に行き着いたことは驚くに当たらない。

4.18 最初の研究の 1 つは 1997 年にクーセンスらによって発表されたが、それは 1996 年末までに確認された vCJD の 14 の症例に基いていた。彼らの予測は、多くの変数に依存しており、平均潜伏期間の分布に非常に敏感だった。このようにして vCJD の発生件数は、75 件と 8 万件の間のどんな数字にもなりうるかと予測された。しかしながら、著者は極めて僅かな症例に基づいていることによる限界を認めていた。ウエルカム財団伝染病疫学合同センターのガーニらが 1998 年に行った更なる分析では、クーセンスらの仕事の延長であり、現在利用可能な情報では、将来の流行規模予測の不確実性は向こう 3~5 年そのまま残ることになると判断している。それでも彼らは、現在のデータは 100 未満から数百万件までの流行に矛盾しないと結論づけた。

4.19 1999 年に発表されたある研究において、フィリップ・トーマス教授、およびロンドン市立大学のマーチン・ニュービー教授は、BSE が本当に vCJD の原因ならば、数 100 件を超えることはない想定し、実数は 100 件ないしはそれ以下であろうと予測した。彼らの研究の発表以後に vCJD の発生が少ないのは、彼らの予測値の上限が正確だったことの確認だと考えられた。

4.20 それにもかかわらず、トーマスとニュービーが採用した方法論を批評したのが、ウエルカム伝染病疫学合同センターのファーガソンらであった。彼らは、トーマスたちが試験統計値を誤用し、その結果、疾病発生の上限值が低すぎる予測に行き着いたのだ、と主張し

た。トーマスとニュービーの同じデータを使用して、ファーガソンらは、将来の vCJD 発生件数についての非常に広い領域が設定できたに過ぎないと判断した。さらに彼らは、数 10 年間の潜伏期間を持っているかもしれない疾病に対して、僅か 4 年間の事例データに適合させているモデルの適切性に疑問を呈した。それは、むしろファーガソンらが、潜在的な将来の流行パターンの範囲を測定するためのより注意深く徹底的なアプローチとして、大掛かりなシナリオ分析を提案したのだといえる。

4.21 また、トーマスとニュービーの結論は、海綿状脳症諮問委員会(SEAC)の疫学小委員会によっても検討された。この委員会への付託事項は、vCJD に関する疫学上の如何なる情報も評価すること、そして議論を展開し、出来る限り疾病の傾向について勧告を行うことである。小委員会の座長であるピーター・スミス教授が、BSE 調査委員会に対して書いた声明文の中で、方針を決定するため、および国民健康事業(NHS)にかかってくる将来の重い負担を見積るために、将来の流行規模を知ることの重要性が強調されている。疫学小委員会は、トーマスとニュービーの行った分析が無意味になったと受け取ったので、彼らの結論を棄却した。

4.22 臨床症状が出る前に扁桃や虫垂などの或る種の組織で異常な PrP を検出しようという発見をフォローして、最近 2 つのプロジェクトが保健省(DH)と医学研究会議(MRC)によって支援されている。プロジェクトは、PrP^{Sc} の流行に対して扁桃および虫垂の組織を匿名で試験する計画に基づいている。それにより、疾病の将来の流行規模予測に関する不確実性を縮小するべく、潜伏性の疾病の流行に関する情報を利用することができるだろう。

ガーニらによる最近の研究は、潜在的な流行規模に関する最も多くの情報を組織のサンプルから提供する、一つ若しくは複数の年齢群を決定することを目的としていた。ガーニらは、匿名試験がもし 25 ~ 29 歳からのサンプルで実施されれば最も良い情報が得られるが、すべての年齢群の個体から最近摘出された虫垂組織の無作為抽出サンプルでも、ほとんど問題なく情報が得られるだろうと予測した。もし少数件数の感染が検知され、かつ潜伏期間の早い段階で試験により感染を検知することができたとしたら、この種のスクリーニングは大きな流行を排除することができたに違いない。しかしながら、保存組織の匿名試験の有用性は、疑問視された。それは、PrP^{Sc} の存在が、或る個体で臨床疾患が進行する運命にあることを必ず示しているかどうかは分からないからである。

4.23 この研究の中間的な結果は、最近利用可能になったものだが、試験した 3,000 の扁桃や虫垂のサンプルについて、PrP^{Sc} を含んでいるものは無かったことを示している。一つの陽性の結果を検出しようとしてこのように失敗したことは、流行規模が 100 件と 100 万件の間のどこかにあるという以前の予測と合致している。即ち、この結果によると、予想される最小件数が増えたわけではないし、最大件数が減ったわけでもない。しかしながら、この結果は多くの制約下で出されたものであった。第一に、サンプルサイズは小さかった。モデル研究で、何万個ものサンプルが将来の流行規模を決定するために必要であることを示している。実際この結果は、18,000 個のサンプルにわたって調べる、より大掛かりな研究から見れば中間的な成果であり、その結果は、2000 年と 2002 年の終わりまでに、利用可能となるで

あろう。第二に、調べられたサンプルはすべて、入手可能な決まった材料であり、それが分析をより難しくしている。新しい材料を調べる研究が目下進行中である。三番目に、リンパ系組織における PrP^{Sc} の存在とそれに続く臨床疾患の発病との間の関係については、関係がある可能性は高いが、立証されなかった。さらに、潜伏期間の長さと、疾病のどの段階で PrP^{Sc} がリンパ組織中に存在しているのかは、未知である。したがって、どんなサンプルの分析結果も単に、そのサンプルが採取された時点での状態を示しているだけかもしれない。

4.24 したがって、vCJD の想定流行規模は、まだ不確実で、多くの議論を要する事柄である。これまでの vCJD の発病の症例は、将来の発症率の、高めおよび低めのどちらの予測とも矛盾していない。上で概説された見解の相違は、より沢山の vCJD の特性が知られて、かつ、理解されるまでは、解決されないということが見えている。特に、潜伏期にあるものの少なくとも 75 パーセントを確認することができる、強力な血液試験が開発されると、もっと大規模なふるい分けができれば、より信頼性の高い将来の流行規模の予測が可能になるであろう。

感染経路が疾病発現型へ及ぼす影響

4.25 種々の動物とヒトの TSE は、その臨床上の現れ方と組織病理学パターンが異なることが知られている。例えば、行動上の兆候が、スクレイピー、BSE、散発性 CJD の発病を知らせてくれる。クールー病と(汚染された成長ホルモン注射からの)医原性の CJD は、顕著な運動失調症を伴って小脳症候群の様相を呈する。大脳内または眼球内移植による医原性の CJD は、進行した知的障害を伴う古典的 CJD として現れる。家族性 CJD およびゲルトマン・シュトロイスラー・シャインカー(GSS)症候群は、特定のプリオン突然変異について広い範囲の表現型特性を示し、また時には、PrP 遺伝子座における多形性変異に依存する。これらの観察結果は、疾病のパターンが、遺伝子型、病原体の株などの宿主の感受性因子に依存することがありえるという概念と符合している。しかしながら、こういう風にも想像できる。即ち、プリオン変性のメカニズムが与えられて、それにより PrP^{Sc} の凝集が神経変性を引き起こし、細胞の死滅があとに続く。また、脳の中で標的となった神経細胞のパターンも感染経路に影響されるかもしれない。

4.26 実際に、医原性 CJD の潜伏期間と臨床症状は、感染形態によって異なることが分かった。病原体が脳内あるいは脳の近くに侵入すると、病原体が抹消から入ったときよりも、潜伏期間はかなり短い。病原体が外科の器具あるいは組織移植によって入ってきたときには、疾病はおおよそ 20 カ月以内に現れた。対照的に、汚染されたヒトの成長ホルモン注射による感染は、平均 13 年後に疾病を生じる。上で触れたように、臨床症状も異なる様相を示す。大脳内接種は、散発性 CJD に似た痴呆性臨床症候群を発生させる。それに対して、抹消への接種および硬膜の植皮は、クールー病と同様の症候群を生じる。

4.27 vCJD 患者のリンパ節細網系には、高レベルの PrP^{Sc} を含んでいるが、最近(1999 年) vCJD と散発性、家族性や医原性の CJD とでは、この点で異なるということが分かった。

この発見は、散発性 CJD で仮定されている体細胞における自然発生的な PrP の変異、家族性 CJD における生殖系細胞の突然変異、または医原性 CJD における非経口の接種などよりは、むしろ消化管を通じての感染経路を反映しているのかもしれない。

4.28 BSE がヒトにどのように伝達され vCJD を引き起こされるのかという疑問には、はっきりしないところが残っている。汚染した食肉製品を通した BSE 病原体への経口曝露は、例えば、汚染された牛の材料を含有する非経口薬品を通した感染よりも起こりそうに思える。何故なら、高いレベルの感染性が、リンパ節細網系で不変的に見られるからである。実験システムにおいて接種ルートとの相関を臨床的に見つけることを狙いとする研究により、vCJD の場合における感染経路の推定が可能になるかもしれない。そうすれば、その疾病の実際的な予防戦略を導くことができるだろう。

要約

4.29 上記で議論した、vCJD が BSE によって引き起こされるという証拠は、抗しがたいものと思える。農業者、その妻、および数人の屠殺場作業員における CJD の原因に関して不明確な点が存在する。少なくとも農業者は、その他の一般人よりは高いリスクに曝されていると考えられる。より多くの症例が突き止められること（即ち、状況に多大の注意を払った結果としての確認件数の増加）は、ありそうもない。肉屋や獣医など、危険に曝されている他のグループが感染した様子はないからである。農業者における CJD は発病年齢に関して、糖鎖形成パターンに関して、及び実験用マウスによる株タイピングが、他の散発性 CJD に類似しているように思える。何人かの農業者は、コドン 129 においてメチオニン/バリンという変異形のヘテロ接合性を示し、かつ、彼らのリンパ節細網系（LRS）は、vCJD に見られる高いレベルの PrP^{Sc} を含んでいなかった。高年齢者が BSE から CJD にかかったとき、結果として示される表現型が散発性 CJD に似ており、若年者における vCJD の表現型とは異なるという僅かな可能性が残っている。

4.30 起こりうる vCJD 流行の規模予測は、広い幅を持っており、大いに議論を要する問題である。最少限、犠牲者の手当のための準備を可能にするために、また感染しているが症状の無い人から伝染する危険を減少させるべくガイドラインを作成するためにも、精度の高い件数を知ることは極めて重要である。扁桃と虫垂を調べて感染の兆候を掴む研究の予備的な成果は、その点に関しては情報不足であった。そして全面的な成果が待たれる。簡単な方法で広範囲の住民のスクリーニングが可能となる血液検査は、未だ研究中である。

5. 診断と治療

5.1 反芻動物性飼料の禁止令が導入された後に生まれた牛で、1991 年から BSE が発生したことは、禁止令が BSE の発生をかなり減少させたが、それを根絶することにおいては有