

*Article:*

飼主所有の猫伝染性腹膜炎の猫 141 匹に対する Mutian® Xraphconn による治療効果の総ビリルビン濃度による予測

片山政都\*, 植村幸希奈

ブルーム動物病院、梶山 1-10-32、鶴見、横浜市、神奈川県 〒230-0072、日本;

共著者 E-mail: [marble1993.22@gmail.com](mailto:marble1993.22@gmail.com) (Y.U.)

\*責任著者 E-mail : [bloom-animal@blue.plala.or.jp](mailto:bloom-animal@blue.plala.or.jp)

**Abstract :** 猫伝染性腹膜炎 (FIP) は、猫コロナウイルスまたは FIP ウイルスと呼ばれるその変異病原体によって引き起こされる致命的な病気である。最近、猫 FIP を治療するために抗ウイルス薬 Mutian® Xraphconn (Mutian X) を使用した有望な治療結果が認められた。Mutian X によって命を救える可能性のある FIP 症の猫を特定することは非常に価値があるものの、救命可能な FIP を予測し特定する事は依然として困難である。本研究では、滲出型 FIP の猫 141 匹に対して、獣医による問診後に Mutian X の投与を実施した。その結果、116 匹の猫が救命され、残りの 25 匹は治療中に残念ながら死亡した。飼主への問診、PCR によるウイルス遺伝子の検出、および通常の FIP 診断のための代表的な臨床検査診断 (ヘマトクリット値、アルブミン/グロブリン比率、総ビリルビン濃度、血清アミロイド A および  $\alpha$ 1-酸性糖タンパク質濃度を含む) らを、最初の投薬前に観察し、生存群と死亡群の間の差異を統計的に解析した。生存 FIP 猫と死亡 FIP 猫の間の比較では、ヘマトクリット値、アルブミン/グロブリン比、血清アミロイド A 濃度、 $\alpha$ 1-酸性糖タンパク質濃度、ウイルス遺伝子検出など、ほとんどのパラメーターに両群間の統計的な有意差はなかった。興味深いことに、生存者グループの総ビリルビンレベルは、非生存者グループよりも有意に低かった ( $p < 0.0001$ )。また、治療前に総ビリルビン濃度が 0.5 mg/dL 未満の場合には、FIP 症の猫のほとんどは生存した (96.6%; 29 匹中 28 匹生存) が、対照的に、4.0mg/dL を超えるレベルでは生存率は大幅に低下した (14.3%; 7 匹中 1 匹生存)。したがって、循環液中の総ビリルビン濃度は、重度の FIP の予後リスク因子として機能する可能性があり、この致命的な疾患に対する Mutian X の治療効果の予測因子となる可能性があります。

**キーワード :** FIP、猫、核酸アナログ、治療、総ビリルビン、予測

## 1. イントロダクション

猫伝染性腹膜炎 (FIP) は、FIP ウイルス (FIPV) と呼ばれる変異した猫コロナウイルスによって引き起こされる猫科動物に発生する致死的な疾患である [1 - 3]。初期段階の FIP 感染猫は、再発する発熱、嘔吐、下痢、進行性の体重減少などの非特異的な症状を示すことが

知られており、FIP に特徴的な明らかな兆候が病気の進行に従って発現する [1, 3]。FIP の疾患タイプは、滲出型、非滲出型、または両型の混合型に分類されている [3, 4]。滲出型の疾患は、腹水または胸水の蓄積を伴う線維性胸膜腹膜炎を特徴とし、非滲出型は、いくつかの臓器の肉芽腫性病変、中枢神経系の症状、および眼症状を特徴としており、混合物型は、両病型の特徴を示す [1, 4]。現在、FIP の生前診断は困難とされており、浸出液のない猫に対する非侵襲的確認検査はない。その中でも、診断は、身体検査、臨床病理学的検査、ネココロナウイルスに対する抗体価、および血液、腹水、または胸膜滲出液を含む生物学的検体のポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を使用したウイルス遺伝子発現分析の結果に基づいて総合的に実施されている [4, 5]。

現在、FIP に対して広く普及した当局承認を取得した効果的な治療法は確立されておらず、延命のみを目的として、腹水や胸水のドレナージ、ステロイドや抗生物質の投与、栄養補給などの対症療法が行われているだけである [5, 6]。インターフェロン- $\omega$ 、キサンチン誘導体、ポリプレニル免疫刺激剤を抗ウイルス剤として利用したいくつかの研究が報告されてきたが、それらの臨床的有用性は未だに証明されていない [7-9]。さらに、イトラコナゾール、クロロキン、またはシクロスポリン A も治療薬として使用が検討されてきたが、それらの副作用と低い治療効果は無視できないものである [10-13]。結果として、予防ワクチンが開発されていないため、多頭の集団飼育を避ける事や、猫のストレスの軽減する事などが、症状緩和のための数少ない残された対策となっている [1, 4-6]。

2018 年に、GS-441524 として呼ばれる核酸アナログ体が FIPV に対する抑制効果を示す事が証明された [14]。GS-5734 (レミデシブル; ギリアドサイエンス社製) と呼ばれる GS-441524 のホスホルアミデート型のプロドラッグは、エボラ出血熱ウイルスなどの分類学的には多種多様な RNA ウイルスの複製を阻害することが過去に示されている [15]。従来の治療法では FIP の死亡率はほぼ 100% であることが知られているが、GS-441524 の自然発症の非神経性の FIP に対する例外的な効果は、疾患発症時からの投薬による寛解率が 80% を超える事から証明されている [16]。更に、GS-441524 の高用量投与は、眼性および神経性 FIP 症の猫に十分な治療効果を出す事が示されている [17]。一方、GC376 (FIP に対する潜在的な治療効果を持つ新規 3C 様プロテアーゼ阻害剤) のフィールドテストにより、この薬が FIP 治療のためにはより高用量とより長期間を必要とする可能性が指摘され、結果として治癒率が低いと予想される事が示されました [18]。さらに、GS-441524 の様なアデノシンヌクレオシド類似体が FIP に及ぼす潜在的な薬効を考慮して、動物治療用の経口投与可能な製品が中国企業によって開発され [19]、現在、日本を含むアジア諸国で利用可能となっております。

現在の研究において、新規なアデノシン核酸アナログ物質を滲出性 FIP の発症後に投与することにより、劇的な症状の改善と延命が観察されたという私たちの経験を紹介し、猫の治療方法の決定のための予後指標を特定しましたので報告します。

## 2. 材料と方法

### 2.1 治療薬と投与

2019年に Mutian Life Sciences Co., Ltd (中華人民共和国、南通市)が開発した Mutian® Xraphconn (Mutian X) を FIP の治療薬として使用した。現在、経口投与用としてカプセル剤、皮下注射用としてはバイアル液剤の 2 種類の製剤が上記のメーカーから供給されている[19]。Mutian X の主要有効成分であるアデノシン核酸アナログ体の抗 FIPV メカニズムはまだ解明されていない。薬剤投与後、消化器障害 (主に下痢) や肝機能障害が僅かに観察されたが、重篤な有害事象は起きていない[19]。2019年6月から2020年12月の間に、ブルーム動物病院 (鶴見、横浜、日本) において FIP 症と診断された 141 匹の猫に Mutian X を以下に示す製造元の推奨方法に従って、経口または皮下投与した。投与方法を簡略に述べると、FIP の最初の診断の直後に、Mutian X を 100mg/kg q24h で経口または皮下注射し、0日目から84日目まで薬物投与を継続した (本製剤 100 mg には、MT0901 と呼ばれるアデノシンヌクレオシド類似体の有効成分約 5mg 含有) [19]。カプセル剤は経口での投与を実施した。胃腸の機能障害や FIP の発症により栄養素を吸収できない等の経口投与が困難な場合は、同一投与量による皮下投与を行った。両方の薬物投与は、毎日定時に、そして空腹時に行う事とした[19]。当院では、各症例に 84 日間の標準的な薬物投与を実施した後 3 ヶ月間の予後観察期間を設けて、明らかなクオリティ・オブ・ライフの低下のない安定した症例をいずれも寛解症例と判定した。

### 2.2 患者と診断

2019年6月から2020年12月までの当院での獣医師による初診により 141 匹の猫が滲出性 FIP と診断された。統計的な解析が実施できるだけの十分な症例数に達した事から、滲出型の FIP 症の猫のみを本研究の対象とした。しかし、残念ながら、非滲出型や混合型の FIP の猫は、統計解析に十分な症例数に達しなかった。同一期間内に FIP 症が疑われて他の医療施設から転院してきた猫達のうちの 28 匹は、我々により最終的に FIP ではないとの診断がなされた (非 FIP 猫)。これらの症例全体 (合計 n = 169) を本研究の対象疾患とした。検査データと生体試料を我々の研究のために使用する事に関して、飼主全員から同意を得た。疾病の診断は、明らかな臨床症状 (食欲不振、活動低下、嘔吐、下痢、発作、震え、よろめきなど) に加えて、血液及び滲出液 (腹水または胸水) を検体として使用して猫コロナウイルス検出を目的とする定性的 PCR、および血液中の臨床検査指標 [ヘマトクリット (HCT) 値、全細胞数、総タンパク質濃度、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 濃度、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 濃度、総ビリルビン (T-ビリルビン) 濃度、アルブミン/グロブリン比率 (A/G 比)、血清アミロイド-A (SAA) 濃度、および  $\alpha$ 1-酸性糖タンパク質 ( $\alpha$ 1AG) 濃度] 等を包括的に考慮して確定された。獣医師の初診時に、すべての猫の年齢、体温および体重は問診内容とともに記録した。

腹水と胸水の両方、またはどちらか一方を採取できた場合、これらの検体中の猫コロナ

ウイルス遺伝子の検出は、(株)ケーナインラボ（東京、日本）により標準的な PCR 法によって実施された[20]。猫コロナウイルスは、少なくともそれらの両方またはいずれかの検体で標的遺伝子が検出された場合、陽性と判断した。腹水や胸水がない場合には非 FIP 症の猫のグループに入る候補となった。PCR 検査を実施しウイルス遺伝子が検出された猫は FIPV 陽性と診断した。

我々は、飼主への初診時間診において、食欲（飼料摂取の量、頻度、速度）と活動性（運動量、歩行速度、敏捷性）の各度合を定量化した。次に、それぞれの度合をフルスケール 10 として食欲または活動スコアに数値に変換し、我々の方で実施した定期検査（体温、体重、超音波検査、聴診および触診）とともに、飼主宅における猫の体調の評価に使用した。また、SAA 濃度は測定可能範囲の上限を超えた場合には 225 $\mu\text{g}/\text{mL}$  とした。また、血中  $\alpha 1\text{AG}$  濃度に関しては、その測定可能範囲の上限である 736 $\mu\text{g}/\text{mL}$  を超えた場合には、その猫は  $\alpha 1\text{AG}$  濃度陽性例と判定した[21]。

臨床検体（EDTA 添加全血またはヘパリン添加全血からの遠心分離によって分離された血漿サンプル）は、当院の最初の投薬時に猫全例から採取した。さらに、標準的な薬剤投与が完了した後（最初の投薬から 84 日後）、Mutian X 治療を実施した同一被験者から同様に臨床検体を再度採取した。血漿中 T-ビリルビン濃度と A/G 比は DRI-CHEM4000V システム（富士フイルム(株)、東京、日本）で、血漿中 SAA 濃度は DRI-CHEM IMMUNO AU10V（富士フイルム(株)、東京、日本）で当院において測定した。EDTA 添加全血サンプル中の HCT 値の測定は、MEK-6550Celltac- $\alpha$ （日本光電工業(株)、東京、日本）を用いて実施した。ラテックス凝集法による血漿サンプル中の  $\alpha 1\text{AG}$  濃度の測定は富士フイルム VET システムズ(株)（東京、日本）に委託し、EDTA 添加全血、腹水または胸水を使用した PCR 試験は(株)ケーナインラボ（東京、日本）への委託により実施した[21]。

### 2.3 統計的手法

年齢、食欲スコア、活動性スコア、体温、体重、HCT 値、A/G 比、T-ビリルビン濃度または SAA 濃度を含む数値指標に関する生存群と死亡群間の統計的有意差の解析は、Mann-Whitney ノンパラメトリック U 検定によって実施した。下痢、嘔吐、PCR 法による猫コロナウイルス遺伝子の検出、および  $\alpha 1\text{AG}$  濃度陽陰性判定はカテゴリーデータとして、5 未満の予想セル値とする  $2 \times 2$  分割表による Fisher の直接確率検定により統計的有意差の検定を実施した。また、Mutian X 治療を施した後に生存した猫達の体重、HCT 値、A/G 比、および SAA 濃度の 4 つの数値指標の測定を行った。薬剤投与の前後に観察されたこれらの測定値間の有意差は、Wilcoxon 符号順位検定によって評価した。p 値が 0.05 未満となった場合に統計的に有意な差があるとした。我々の研究で実施したすべての統計計算においては StatView 5.0 (SAS Institute Inc., ノースカロライナ) を使用した。

### 3. 結果

#### 3.1 滲出性 FIP 症の猫と非 FIP 症の猫における各指標の比較

滲出性 FIP の猫 (n = 141) または非 FIP 症の猫 (n = 28) で記録された結果は表 1 にまとめられた。本研究に登録された猫達の年齢は 1~11 歳の範囲であり、滲出性 FIP 症の猫の約 80% は 2 歳未満であった。滲出性 FIP 症の猫達は約 30% の交雑種と約 70% の純血種で構成されており、その主な品種はスコティッシュフォールド、ベンガル、およびノルウェージャンフォレストキャットであった。FIP 症ではない猫群 (合計 n = 28) の各症例は、鼻炎 (5 匹)、胃腸炎 (3 匹)、化膿性肉芽腫、特発性ブドウ膜炎、脳梗塞、リンパ腫、または発情 (以上、各 2 匹)、胃腸好酸球性硬化性線維増殖症、肝脂質症、表皮腫瘍、特発性高アンモニア血症、門脈体循環シャント、トリコモナス、潜在性表皮リンパ節腫、潜在性腹水、脳炎、またはリンパ節炎 (以上、各 1 匹) を含んでいた。注目すべきことに、脳炎とリンパ節炎の 2 症例は、その臨床経過と従来の治療法によって症状が改善したことから、FIP 症関連症状とは見なされませんでした。

滲出性 FIP 症の猫と非 FIP 症の猫の群間で年齢、体温、体重に有意差は観察されなかったが、滲出性 FIP 症の猫群における食欲スコア、活動性スコア、HCT 値、および A / G 比は非 FIP 症の猫群に比較して統計的に有意な減少が観察された (表 1 に表示、それぞれ  $p < 0.003$ 、 $< 0.002$ 、 $< 0.0001$ 、および  $< 0.0001$ )。滲出性 FIP 症例群における総 T-ビリルビンおよび SAA 濃度は、非 FIP 症例群の平均値の 3 倍を超えて統計的に有意に高値を示した (表 1 に表示、それぞれ  $p < 0.002$  および  $< 0.0001$ )。

表 1. 滲出性 FIP 猫 (n = 141) と非 FIP 猫 (n = 28) の群間における問診項目スコアおよび臨床指標の統計的比較

Parameters	Cats with effusive FIP			Cats without FIP			p-value*
	n	Mean	SE	n	Mean	SE	
Age (months)	141	15.72	1.92	28	19.36	3.81	NS
Appetite score	141	3.94	0.28	28	6.29	0.69	<0.003
Activity score	141	4.55	0.21	28	6.61	0.68	<0.002
Body temperature (°C)	105	38.80	0.09	23	38.48	0.19	NS
Body weight (kg)	141	2.68	0.10	28	2.68	0.19	NS
HCT (%)	138	25.18	0.54	27	34.45	1.50	<0.0001
A/G ratio	132	0.46	0.01	26	0.70	0.04	<0.0001
T-bilirubin (mg/dL)	101	1.46	0.17	13	0.45	0.16	<0.002
SAA (µg/mL)	130	109.96	6.36	27	33.46	11.44	<0.0001

FIP, 猫感染性腹膜炎; SE, 平均値の標準誤差; NS, 有意差なし; HCT, ヘマトクリット値; A / G, アルブミン/グロブリン; T-bilirubin, 総ビリルビン濃度; SAA, 血清アミロイド-A

\*Mann-Whitney-U test (ノンパラメトリック) を統計学的有意差検定に使用し、 $p < 0.05$  の場合に有意差有りとした。

我々の予想した通り、PCR 法により血液、腹水または胸水検体中に検出された猫コロナウイルス遺伝子の陽性率は、非 FIP 症群よりも滲出性 FIP 症群の方が明らかに高く、更に滲出性 FIP 群における  $\alpha$ 1AG 濃度の陽性率は約 99% (125 例 / 126 群中) となり、非 FIP 症群における陽性率 (60%; 15 例 / 25 群中) よりも明らかに高かったことから、この指標は過去の報告の通り、FIP 症診断の補助的な指標となりうる事が確認された[1、4]。下痢及び嘔吐の発生率は両群間で有意差はなかった (表 2)。

表2. 滲出性FIP猫と非FIP猫の群間におけるカテゴリー変数指標の統計的比較

Parameters	Cats with effusive FIP			Cats without FIP			p-value*
	n	Positive	Negative	n	Positive	Negative	
Diarrhea	141	22	119	28	7	21	NS
Vomiting	140	10	130	28	5	23	NS
PCR testing (blood)	125	114	11	26	0	26	<0.0001
PCR testing (ascites or pleural) **	141	139	2	2	0	2	<0.0001
$\alpha$ 1AG***	126	125	1	25	15	10	<0.0001

FIP, 猫感染性腹膜炎; NS, 有意差なし; PCR, ポリメラーゼ連鎖反応;  $\alpha$ 1AG,  $\alpha$ 1-酸性糖タンパク質

\* Fisher の直接確率検定を統計学的有意差検定に使用し、 $p < 0.05$  の場合に有意差有りとした。

\*\*猫コロナウイルスは、腹水および胸水の両方、またはいずれかで検出された場合に陽性とした。

\*\*\*測定可能範囲の上限である 736 $\mu$ g/mL を超えた場合には陽性と判定した。

### 3.2 FIP 発症猫における生存群と非生存群間の各指標の比較

今回の我々の研究では、日本国内において FIP を発症した飼主所有の猫 141 匹に対して、薬剤を 84 日間の標準投与スケジュールに従って投与した結果、全体の約 82% (116 例 / 滲出性 FIP 猫全 141 匹中) が救命され、更に生存した症例のクオリティ・オブ・ライフは明らかに改善が見られました (表 3 および表 4)。殆どすべての症例で、Mutian X は経口で投与され、ほんの数症例にたいしてのみ皮下投与を実施した。皮下投与は FIP 発症の初期の短期間に投与されたのみであり、症状が進行している為に経口投与が困難となった症例のみへの投与が推奨されたが、しかしながら、その治療は継続されることはなく、疾患症状の悪化により、ほぼ全ての猫は死亡した。それ故、これらの症状悪化の症例数が少なかったことから、Mutian X の皮下投与時の効果を解析する事は今回の検討では出来なかった。

さらに、84 日間の Mutian X による標準的な治療を受けた後に生存した群 (n = 116) と、残念ながら薬剤療法が完了する前に死亡した群 (n = 25) の間で、これらの症例の初診時の年齢、体温、体重、食欲スコア、活動性スコア、および血液検査指標 (HCT 値、A/G 比、総ビリルビン濃度、および SAA 濃度) において何らかの有意差を検出できるかどうかを調査した (表 3)。年齢、体重、HCT 値、A/G 比、および SAA 濃度に関しては、これら両群間に統計的な有意差は検出できなかった。しかし、薬物投与前の体温、食欲および活動スコアは、生存群と比較して、非生存群で有意に低かった (それぞれ、 $p < 0.0005$ 、 $< 0.0001$ )

および $p < 0.0001$ )。興味深いことに、生存しなかった猫群では、生存した猫群に比較して、約3倍程度の総ビリルビン濃度の有意な上昇が観察された ( $p < 0.0001$ ) (表3)。

表3. FIP 発症猫の生存群と非生存群間における問診項目スコアおよび臨床指標の統計的比較

Parameters	Survived			Non-survived			p-value*
	n	Mean	SE	n	Mean	SE	
Age (months)	116	15.18	2.10	25	17.80	4.76	NS
Appetite score	116	4.42	3.22	25	1.72	2.51	<0.0001
Activity score	116	4.94	2.39	25	2.72	2.48	<0.0001
Body temperature (°C)	86	38.99	0.79	19	37.94	1.21	<0.0005
Body weight (kg)	116	2.70	1.21	25	2.57	1.02	NS
HCT (%)	113	25.11	6.30	25	25.51	6.33	NS
A/G ratio	108	0.46	0.09	24	0.45	0.09	NS
T-bilirubin (mg/dL)	77	0.94	0.95	24	3.11	2.35	<0.0001
SAA (µg/mL)	107	112.19	72.67	23	99.79	72.76	NS

FIP, 猫感染性腹膜炎; SE, 平均値の標準誤差; NS, 有意差なし; HCT, ヘマトクリット値; A/G, アルブミン/グロブリン; T-bilirubin, 総ビリルビン濃度; SAA, 血清アミロイド-A

\*Mann-Whitney-U test (ノンパラメトリック) を統計学的有意差検定に使用し、 $p < 0.05$  の場合に有意差有りとした。

また、生存群と非生存群の間で、最初の薬物投与前の下痢の発生頻度に有意差はなかったが、非生存群では嘔吐が僅かながら高率で発生する傾向が観察された ( $p < 0.003$ )。定性的 PCR 検査によって検出された血漿、腹水または胸水中の猫コロナウイルス遺伝子陽性率と  $\alpha 1AG$  濃度の陽性例の率において、生存群と非生存群の間で統計的差異は検出されなかった (表4)。

表4. FIP 発症猫の生存群と非生存群間におけるカテゴリー変数指標の統計的比較

Parameters	Survived			Non-survived			p-value*
	n	Positive	Negative	n	Positive	Negative	
Diarrhea	116	17	99	25	5	20	NS
Vomiting	115	4	111	25	6	19	<0.003
PCR testing (blood)	103	92	11	22	22	0	NS
PCR testing (ascites or pleural) **	116	114	2	25	25	0	NS
$\alpha 1AG$ ***	104	103	1	22	22	0	NS

FIP, 猫感染性腹膜炎; NS, 有意差なし; PCR, ポリメラーゼ連鎖反応;  $\alpha 1AG$ ,  $\alpha 1$ -酸性糖タンパク質

\* Fisher の直接確率検定を統計学的有意差検定に使用し、 $p < 0.05$  の場合に有意差有りとした。

\*\*猫コロナウイルスは、腹水および胸水の両方、またはいずれかで検出された場合に陽性とした。

\*\*\*測定可能範囲の上限である 736µg/mL を超えた場合には陽性と判定した。

標準的な薬剤投与が完了した後の4週間以内に、食欲不振、活動低下、発熱、神経症状、腹水や胸水貯留などの複数の症状を示す再発症例が数例ですが観察された。このような再発症

例には、Mutian X を増量して (200mg/kg) 42 日間追加投与する事とした。再発症例数は少ないものであった (全体の 2.1%、本研究で検討した滲出性 FIP 症 141 匹の猫のうち 3 匹のみ、これら 3 症例は、表 3 及び表 4 で示した生存症例中に含まれる)。これらの再発症例の臨床状況をさらに追跡しており、今後の研究で検討したいと考えている。

### 3.3 滲出性 FIP 猫の生存症例における Mutian X 治療による指標の変化

生存症例 (n = 116) に関して、体重、HCT 値、A/G 比、および SAA 濃度といった定量可能な指標について、標準的な Mutian X 療法前後の変動を統計的に解析した (図 1)。薬剤治療後の生存猫では、初診時の測定値と比較して、体重、HCT レベル、および A / G 比の有意な増加がそれぞれ観察された ( $p < 0.0001$ )。図 1 に示したように、それとは対照的に SAA 濃度は治療後に劇的に減少した ( $p < 0.0001$ )。

### 3.4 滲出性 FIP 症の猫の循環液中 T-ビリルビン濃度と生存率

循環液中 T-ビリルビン濃度のみに基づき、その一定範囲毎に、Mutian X による標準的な治療後の生存率を算出した。その結果、T-ビリルビン濃度が 0.5mg/dL 以下の場合には 29 匹の猫のうち 28 匹が生存した (生存率 96.6%)。また、0.5mg/dL を超えて 1.0mg/dL 以下の場合には 27 匹の猫のうち 24 匹が生き残ることができ (88.9%)、1.0mg/dL を超えて 2.0mg/dL 以下の場合には 20 匹の猫のうち 15 匹が生き残ることができた (75.0%)。T-ビリルビン濃度が 2.0mg/dL を超え 4.0 mg/dL 以下の場合には、18 匹の猫のうち 9 匹が生き残ることができた (50.0%)。濃度が 4.0mg/dL 以上 (14.3%) の場合は 7 匹の猫のうち 1 匹だけが生き残った (14.3%)。



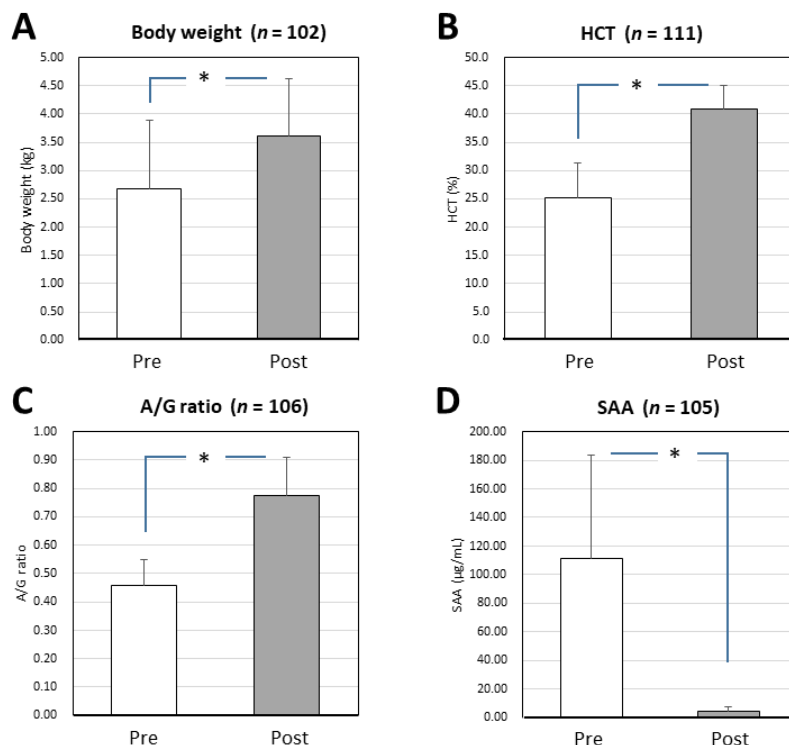


図 1. 滲出性 FIP 症猫の生存例における Mutian X 治療前後の各指標の変化の統計学的解析。体重 (A)、HCT レベル (B)、および A / G 比 (C) に関して、Mutian X 療法後 (Post) の生存猫で、薬物療法の前 (Pre) の初診時の検査で測定されたそれぞれの値と比較して統計的に有意な増加が観察された ( $p < 0.0001$ , \* で表示)。対照的に、SAA 濃度 (D) は治療後に大幅に減少した ( $p < 0.0001$ , \* で表示)。平均値と標準偏差値は、それぞれ白抜きおよび網掛けのバーと縦線で表示した。すべての統計分析は、Wilcoxon 符号順位検定 (ノンパラメトリック) を使用して実施した。HCT、ヘマトクリット値; A/G、アルブミン/グロブリン; SAA、血清アミロイド A

#### 4. 討論

現在、FIP 症に効果的なワクチンはなく、その死亡率は非常に高いと認識されている。感染の回避を期待して、免疫系を非特異的に刺激するステロイド療法やインターフェロン療法など、いくつかの治療法が FIP 治療のために使用されてきた[4-9]。最近、いくつかの *in vitro* 実験で、アゾール系抗真菌剤に分類されているイトラコナゾールが、初期段階の非滲出性 FIP の猫に対して潜在的な抗ウイルス効果があることが明らかになった[10]。マラリアの治療に使用される薬剤であるクロロキンは、*in vitro* で FIPV 複製を阻害し、抗炎症作用があることが示されていますが、*in vivo*での抗ウイルス活性は *in vitro* 活性より劣っており、結果として宿主への毒性作用が誘引される[11]。また別の研究において、免疫抑制薬として知られるシクロスポリンは非常に高い投与量において FIPV 複製を阻害できることが示されているが、胃腸障害を含むその副作用を最小限に抑える事の方がより重要とされている[12、13]。これらの薬剤は、FIP 症の猫に臨床的に明らかなベネフィットを与えたことはなく、適切に実施するためにはさらなる検討が必要になる可能性がある[4-6]。

GS-441524 として呼ばれる核酸アナログ体が FIPV に対する抑制効果を示す事が可能であると報告がされ、自然発症の FIP 症に対するその治療効果は既に証明されている[14、16]。市販されている薬剤の添付文書によると、MT0901 という物質が Mutian X の有効薬理活性成分とされている。MT0901 と GS-441524 の分子構造はわずかに異なると言うものの、両者の構造式と分子量は同一である。それ故、Mutian X の有効活性成分の薬理活性は GS-441524 と類似している可能性がある。

経口投与可能な薬剤である Mutian X は、自然発症の FIP に対して顕著な効果を示す事が報告されている[22]。最近、自然発症の FIP 症の 18 匹の猫に対して Mutian X の傾向投与が効果を示し、重度の副作用もなく治療早期に症状や臨床検査値の劇的な改善をもたらし、更に化学的及び構造解析学的な分析により Mutian X の有効成分が GS-441524 であるとの結果が得られている[23]。この研究においても、Mutian X 錠剤中の有効成分の MT0901 の含有量は添付文書によってのみ特定できる状態であり、動物用医薬品として当局の承認を得ていない事から、その純度、正確な含量や、それらの製造ロット間誤差等については正式な情報が無いという点に懸念が示されていた。しかしながら、18 匹の猫全てが重篤な副作用もなく外観的には完治した事から、添付文書に記載された投与量は概ね正しい事が示された事になる[23]。すなわち、自然発症の FIP 症の 18 匹の猫における Mutian X の治療効果は本研究において最初に検証された事になる。我々の今回の検討では、異なる食餌と飼育環境にある 141 匹の飼猫に対する、Mutian X の治療効果をより正確な統計学的な解析で検証したものであり、この疾患に対する治療効果の統計学的な有意性を結果として証明した事になる。我々の研究では、滲出性 FIP 症の猫の約 80% (116 例 / 計 146 例中) が救命され、Mutian X 投与によってそのクオリティ・オブ・ライフが顕著に改善することが示された (図 1、表 3 および 4)。これらの結果は、FIP 発症時には死亡率がほぼ 100% であることが知られているにも関わらず、滲出性 FIP の猫のほとんどに対して効果的な治療ができることを示している。

滲出性は FIP 症の大部分を占めることがよく知られている[1、3]。我々は、発症した FIP 症例の大部分を占める滲出性 FIP に対する Mutian X の治療効果を本研究において実証した点に意義があると考えた。滲出性 FIP 症の猫だけを本研究にて検討した理由は、一定数の症例数を確保する事ができたからである (n = 141)。Mutian X は、非滲出型 (神経学性または眼性 FIP) の猫にも有効であることが示されている[22]。また、将来的には、信頼できる統計学的解析が可能となるくらい十分な多数例の非滲出性、または滲出性と非滲出性の混合型の FIP 症の猫を調査する研究がなされるべきである。

また、研究に参加したすべての猫で、全血細胞数、総タンパク質レベル、および肝機能検査指標 (AST 及び ALT) を測定したが、これらの指標に関しては明らかな傾向が観察されず、従来報告においても FIP との関連性が提示されていない事から、今回の統計的解析から除外した。FIP 症の猫における高ビリルビン血症は実質性肝疾患によって引き起こされる事が知られているが、ヘモグロビン由来のクリアランスの低下を伴う溶血につながる

る過剰な赤血球の脆弱性が原因である可能性があるので、T-ビリルビン濃度は必ずしもAST または ALT の上昇と相関するものではない[4, 24]。T-ビリルビン濃度、A / G 比、SAA および  $\alpha$ 1AG 濃度らは、FIP の発症または重症度と相関するものとして既に報告されてきていることから、今回の我々の研究で解析した[3, 4, 25-28]。今回の我々の研究では、滲出性 FIP 症の猫達のほとんどすべてが非常に高い  $\alpha$ 1AG 血中濃度を示し、我々の臨床検査システムによる測定可能な濃度の上限 (2,200  $\mu$ g / mL) を超えていたことから、その濃度を正確に決定する事ができなかった。そのため、Fisher の直接確率検定のカテゴリー解析を利用して、 $\alpha$ 1AG が正常範囲の上限濃度 (736  $\mu$ g / mL) よりも高い場合にその猫を陽性と見なし、二群間の統計学的有意差を検討した[21]。現在の我々の検討により、滲出性 FIP 症の猫では  $\alpha$ 1AG 濃度が劇的に高くなることから、その正確な定量のためには、血漿検体の複数段階の予備希釈が必要であることが示された。

FIP 症の猫に対する Mutian X の治療効果を検証し、将来の予後を予測するために、FIP 症の猫 141 匹に関して、獣医師による初診時点で複数の臨床的指標の測定を実施し、結果的に Mutian X 治療の恩恵を受けた事により生存した症例群と、治療に反応せず生存できなかった症例群との間で、それらの数値かまたはカテゴリー項目の統計的な有意差解析を行った (表 3)。今回の解析において、循環液中の T-ビリルビン濃度が滲出性 FIP の猫で顕著に上昇しており、その後の結果として治癒不能な状態に陥るという事を我々は初めて発見し、同様に、我々の統計学的解析において体温、食欲及び活動性スコアも指標になると考えられた (表 3)。過去の研究において、FIP 症の猫の血液検査を経時的に実施し、その死亡の 2 週間から 0~3 日前までに、貧血状態と T-ビリルビン濃度の増加が観察された事が報告されており、血中血球容積やビリルビンを含む臨床的な指標は、病期や生存期間の予測の為の物であり、死亡直前の診断に有益な情報を提供していると認識された [29]。

我々は、獣医師による、臨床検査を含む単なる初診のみにて、Mutian X による治療によって潜在的に救命できる期待が持てる滲出性 FIP 症を判別する特徴的な手順を本研究において提案した。我々の現在の研究において、滲出性 FIP の猫は T-ビリルビン濃度が猫の正常範囲とされている 0.5mg / dL 以下であれば、その 96.6%は救命できることが示された [21]。それとは対照的に、T-ビリルビン濃度が 4.0 mg / dL 以上の猫ではその 14.3%のみしか命を救うことができず、Mutian X では十分な治療効果が得られず、代わりとなる別の治療を検討すべきと言った可能性を考える必要がある事が示唆された。これらの結果により、初期の T-ビリルビン濃度による滲出性 FIP の疾患状況の分類をする事により、猫の治療の決定に直面している獣医師と飼主に貴重な情報を予定的に示す可能性が証明された。滲出性 FIP 症の猫に対する Mutian X 治療は、その猫の T-ビリルビン濃度が正常範囲内にある事を確認すれば、より一層の治療効果が期待できる事が容易に推測できます。

猫から腹水や胸水が採取できなかった場合は、通常は血液サンプルを用いた定性的 PCR 検査を実施しており、139 匹が猫コロナウイルス陽性と判定され、その陽性率は 98.6%であった (139 / 滲出性 FIP 症の猫の総数 141 匹)。PCR 法によって検出されたコロナウ

ウイルス遺伝子は、Mutian X による標準治療により結果的に生存した 116 例の滲出性 FIP 症の猫で明らかに減少しており、その中にはウイルス陽性から陰性へ転換した 112 例とそれ以外の 4 例を含んでいた。さらに、薬剤治療後に体重、HCT 値、および A / G 比は大幅に上昇し、急性期タンパク質として知られる SAA の循環液中濃度は大幅に低下しており、クオリティ・オブ・ライフの明らかな改善が確認された (図 1)。

猫コロナウイルスは猫の消化管由来の病原体であり、通常は感染した猫からの糞口感染によって蔓延拡大することも知られている[1,5]。未発症の猫症例に対して Mutian X を低用量で短期間に使用する事により、それらの症例の糞便中のウイルスを排除することで FIP 発症の蔓延が予防できると 2020 年に報告された[30]。猫コロナウイルスに感染した猫の糞便には大量のウイルスが排出される可能性があるが、逆に FIP を発症した猫では糞便中に排出される FIPV の量が少なく、屋内飼育の猫では猫同士が密接に接触していなければ、FIPV の水平感染のリスクは低いと見なせる事が示唆されている[31]。一般的に、抗ウイルス薬剤を広範囲に無条件で投与する手法に関しては様々な議論がされてきており、薬剤耐性ウイルスの出現及び蔓延のリスクが高くなる事が複数の報告で明らかにされている[32- 34]。発症時の FIP の重症度と死亡率を考慮する限り、多剤耐性株が流行する可能性は我々にとって多大な脅威である。従って、Mutian X は、特定の治療効果を得る可能性のある FIP 症例に選択的に投与する必要がある、結果的に猫とその飼い主にさまざまなベネフィットをもたらす事になると確信している。

本研究における課題点として、治療終了後の経過観察期間がたった 3 ヶ月である点が挙げられ、その後の FIP の再発を検証する事が不可能である点である。我々は、飼猫が外部の猫と接触する可能性は完全に否定する事は難しいとは言うものの、平素から飼主に対して、外部の猫との接触感染の可能性がある場合に FIP の再発が起こる点に細心の注意を払うことを助言してきた。我々は、現在、Mutian X 治療後の 3 ヶ月を超えた以降の予後と再発について検証する為に、追加の経過観察を行う事を計画している。

また別の課題点としては、Mutian X の構成物質についての情報が不足している点が挙げられる。この抗 FIP 剤は規制当局の承認を得ていない事から公式の臨床試験データが不足しており、以前と変わらず安全性に留意し続ける必要がある。MT0901 が主要な薬理活性成分である事は疑いの余地が無いが、他の構成物質の FIP に対する薬理効果と安全性は検証されていない。MT0901 以外の構成物質の有益性については、将来、何らかのデータ開示が製造元から行われるべきである。Mutian X については信頼のおける製造元から当院に対して安定的に供給されてきており、その一方では、一部粗悪な類似製品がネット販売において依然として流通している。それ故に、飼主は自身で製品内の添付文書の記載内容を確認するべきであり、または正規品の Mutina X の使用経験に長けた獣医師の助言を求めべきである。

インターネットによる調査のみによる極めて最近の報告において、各家庭で FIP 症が疑われる猫に対して、臨床症状の効果的な低減を目的とする飼主によって、様々な GS-

441524 類似の治療薬が利用され、またその様な管理がされていない治療が FIP の多種多様な臨床症状に効果を示しているかの様に観察される結果が発表された[35]。これらの飼主の多くが Mutian X 製剤の使用をより好んで使用しているが、残念ながら、それらの飼主のほとんどすべては獣医師のサポートを受けておらず、その結果として薬剤投与量の決定や臨床検査指標の測定において間違っていると考えられた[35]。猫の飼主は、Mutian X を使用して治療を成功させるためには、獣医師に対して正確な支援と診断補助を求める事が強く推奨され、またさらに、Mutian X 投薬開始前に T-ビリルビン濃度を測定することで、治療効果および結果をより正確に予測できると我々は考えている。

## 5. 結論

我々は本研究にて、自然発症の滲出性 FIP 症の飼主保有の飼猫に対する Mutian X による治療の明らかな有効性を証明するに至った。また、滲出性 FIP 症の猫は、治療開始前の T-ビリルビン濃度が 0.5 mg / dL 以下の場合にはそのほとんどが救命されたが (96.6%)、対照的に 4.0mg / dL を超える場合にはその生存率は劇的に減少した (14.3%) 事も我々は見出した。最初の薬剤投与前に循環液中 T-ビリルビンが大幅に増加した FIP 症の猫達は、満足のいく治療ができずに、必ずしも救命されるとは限らない事から、薬剤投与を中止する事や代替となる治療を早期に実施することを推奨する等の何らかの別の方策を理論的に提供することになる。我々の得た結果により、循環中の T-ビリルビン量の増加は、重症の FIP の予後危険因子である可能性があり、Mutian X 使用により得られる臨床的ベネフィットを予測するのに役立つものである。

### 各著者の貢献：

コンセプト立案 (片山)、方法記載 (片山、植村) 、ソフトウェアデータ解析 (片山)  
主論点の発見 (片山、植村)、執筆：原案・準備 (片山)、執筆：レビューと・編集 (植村)  
図表作成 (片山)、なお、すべての著者は最終原稿を読み内容を承認した。

**資金提供：**この研究は外部からの資金提供を受けていない。

**施設内審査委員会の声明：**全てのデータが通常の獣医診療の範囲内で取得され、適切に匿名化されているため、本研究においては倫理審査と承認は不要とした。我々のこの声明の正当性を確認する為に、我々は日本獣医師会によって発行された「インフォームド・コンセント徹底」提言 (1999 年 9 月 14 日、記者発表) を参照した。その際に示された様式には「治療」やその「報酬」についての記述はあるが、本提言には「研究」や「学術解析」への言及はない。

**患者同意の取得：**該当なし。

**データの外部利用**：現在の論文原稿に使用および、または分析されたデータセットは、合理的な要求に応じて著者より提供が可能である。

**謝辞**：著者は、データの取得中のサポートに対してブルーム動物病院の看護師と看護助手に対して特別な感謝の意を示します。

**利害の対立**：著者は利害の対立を宣言しない。

### 参考論文

1. Pedersen, N.C. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *J. Feline Med. Sur.* **2009**, *11*, 225-258. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Tekes, G.; Thiel, H.-J. Feline coronaviruses: pathogenesis of feline infectious peritonitis. *Adv. Virus Res.* **2016**, *96*, 193-218. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Felten, S.; Hartmann, K. Diagnosis of feline infectious peritonitis: a review of the current literature. *Viruses* **2019**, *11*, 1068. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Pedersen, N.C. An update on feline infectious peritonitis: diagnostics and therapeutics. *Vet. J.* **2014**, *201*, 133-141. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Addie, D.; Belák, S.; Boucraut-Baralon, C.; Egberink, H.; Frymus, T.; Gruffydd-Jones, T.; Hartmann, K.; Hosie, M.J.; Lloret, A.; Lutz, H.; Marsilio, F.; Pennisi, M.G.; Radford, A.D.; Thiry, E.; Truyen, U.; Horzinek, M.C. Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *J. Feline Med. Surg.* **2009**, *11*, 594-604. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Hartmann, K.; Ritz, S. Treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **2008**, *123*, 172-175. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Ritz, S.; Egberink, H.; Hartmann, K. Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *J. Vet. Intern. Med.* **2007**, *21*, 1193-1197. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Fischer, Y.; Ritz, S.; Weber, K.; Sauter-Louis, C.; Hartmann, K. Randomized, placebo controlled study of the effect of propentofylline on survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *J. Vet. Intern. Med.* **2011**, *25*, 1270-1276. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Legendre, A.M.; Kuritz, T.; Galyon, G.; Baylor, V.M.; Heidel, R.E. Polyprenyl immunostimulant treatment of cats with presumptive non-effusive feline infectious peritonitis in a field study. *Front. Vet. Sci.* **2017**, *4*, 7. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Takano, T.; Akiyama, M.; Doki, T.; Hohdatsu, T. Antiviral activity of itraconazole against type I feline coronavirus infection. *Vet. Res.* **2019**, *50*, 5. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Takano, T.; Katoh, Y.; Doki, T.; Hohdatsu, T. Effect of chloroquine on feline infectious peritonitis virus infection *in vitro* and *in vivo*. *Antiviral Res.* **2013**, *99*, 100-107. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

12. Tanaka, Y.; Sato, Y.; Sasaki, T. Suppression of coronavirus replication by cyclophilin inhibitors. *Viruses* **2013**, *5*, 1250-1260. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Tanaka, Y.; Sato, Y.; Sasaki, T. Feline coronavirus replication is affected by both cyclophilin A and cyclophilin B. *J. Gen. Virol.* **2017**, *98*, 190-200. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Murphy, B.G.; Perron, M.; Murakami, E.; Bauer, K.; Park, Y.; Eckstrand, C.; Liepnieks, M.; Pedersen, N.C. The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. *Vet. Microbiol.* **2018**, *219*, 226-233. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Amirian, E.S.; Levy, J.K. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health.* **2020**, *9*, 100128. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Pedersen, N.C.; Perron, M.; Bannasch, M.; Montgomery, E.; Murakami, E.; Liepnieks, M.; Liu, H. Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *J. Feline Med. Surg.* **2019**, *21*, 271-281. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Dickinson, P.J.; Bannasch, M.; Thomasy, S.M.; Murthy, V.D.; Vernau, K.M.; Liepnieks, M.; Montgomery, E.; Knickelbein, K.E.; Murphy, B.; Pedersen, N.C. Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis. *J. Vet. Intern. Med.* **2020**, *34*, 1587-1593. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Pedersen, N.C.; Kim, Y.; Liu, H.; Galasiti Kankanamalage, A.C.; Eckstrand, C.; Groutas, W.C.; Bannasch, M.; Meadows, J.M.; Chang, K.O. Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis. *J. Feline Med. Surg.* **2018**, *20*, 378-392. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Facebook page of Mutian Life Sciences Co., Ltd. ( <https://m.facebook.com/Mutian-Life-Sciences-Co-Ltd-801346880247796/> )
20. Tanaka, Y.; Sasaki, T.; Matsuda, R.; Uematsu, Y.; Yamaguchi, T. Molecular epidemiological study of feline coronavirus strains in Japan using RT-PCR targeting nsp14 gene. *BMC Vet. Res.* **2015**, *11*, 57. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. FUJIFILM VET Systems Co., Ltd. Laboratory Analysis Service for Veterinarian. Available online: <https://www.fujifilm.com/jp/ja/healthcare/veterinary/examination> (accessed on 21th September 2021)
22. Addie, D.D.; Covell-Ritchie, J.; Jarrett, O.; Fosbery, M. Rapid resolution of non-effusive feline infectious peritonitis uveitis with an oral adenosine nucleoside analogue and feline interferon omega. *Viruses* **2020**, *12*, 1216. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Krentz, D.; Zenger, K.; Alberer, M.; Felten, S.; Bergmann, M.; Dorsch, R.; Matiasek, K.; Kolberg, L.; Hofmann-Lehmann, R.; Meli, M.L.; Spiri, A.M.; Horak, J.; Weber, S.; Holicki, C.M.; Groschup, M.H.; Zablotski, Y.; Lescrinier, E.; Koletzko, B.; von Both, U.; Hartmann, K. Curing cats with feline infectious peritonitis with an oral multi-component drug containing GS-441524. *Viruses* **2021**, *13*, 2228. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
24. Riemer, F.; Kuehner, K.A.; Ritz, S.; Sauter-Louis, C.; Hartmann, K. Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis -- a retrospective study of 231 confirmed cases (2000-2010). *J. Feline Med. Surg.* **2016**, *18*, 348-356. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

25. Saverio, P.; Alessia, G; Vito, T; Stefano, G. Critical assessment of the diagnostic value of feline  $\alpha$ 1-acid glycoprotein for feline infectious peritonitis using the likelihood ratios approach. *J. Vet. Diagn. Invest.* **2007**, *19*, 266-272. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Jeffery, U.; Deitz, K.; Hostetter, S. Positive predictive value of albumin: globulin ratio for feline infectious peritonitis in a mid-western referral hospital population. *J. Feline Med. Surg.* **2012**, *14*, 903-905. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Hazuchova, K.; Held, S.; Neiger, R. Usefulness of acute phase proteins in differentiating between feline infectious peritonitis and other diseases in cats with body cavity effusions. *J. Feline Med. Surg.* **2017**, *19*, 809-816. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Yuki, M.; Aoyama, R.; Nakagawa, M.; Hirano, T.; Naitoh, E.; Kainuma, D. A clinical investigation on serum amyloid a concentration in client-owned healthy and diseased cats in a primary care animal hospital. *Vet. Sci.* **2020**, *7*, 45. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Tsai, H.Y.; Chueh, L.L.; Lin, C.N.; Su, B.L. Clinicopathological findings and disease staging of feline infectious peritonitis: 51 cases from 2003 to 2009 in Taiwan. *J. Feline Med. Surg.* **2011**, *13*, 74-80. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Addie, D.D.; Curran, S.; Bellini, F.; Crowe, B.; Sheehan, E.; Ukrainchuk, L.; Decaro, N. Oral Mutian<sup>®</sup> X stopped faecal feline coronavirus shedding by naturally infected cats. *Res. Vet. Sci.* **2020**, *130*, 222-229. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Baker, E.N.; Stranieri, A.; Helps, C.R.; Porter, E.L.; Davidson, A.D.; Day, M.J.; Knowles, T.; Kipar, A.; Tasker, S. Limitations of using feline coronavirus spike protein gene mutations to diagnose feline infectious peritonitis. *Vet. Res.* **2017**, *48*, 60. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Shmueli, E.; Or, R.; Shapira, M.Y.; Resnick, I.B.; Caplan, O.; Bdolah-Abram, T.; Wolf, D.G. High rate of cytomegalovirus drug resistance among patients receiving preemptive antiviral treatment after haploidentical stem cell transplantation. *J. Infect. Dis.* **2014**, *209*, 557-561. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Tamura, D.; DeBiasi, R.L.; Okomo-Adhiambo, M.; Mishin, V.P.; Campbell, A.P.; Loechelt, B.; Wiedermann, B.L.; Fry, A.M.; Gubareva, L.V. Emergence of multidrug-resistant influenza A (H1N1) pdm09 virus variants in an immunocompromised child treated with oseltamivir and zanamivir. *J. Infect. Dis.* **2015**, *212*, 1209-1213. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Nelson, J.A.E.; Fokar, A.; Hudgens, M.G.; Compliment, K.J.; Hawkins, J.T.; Tegha, G.; Kamwendo, D.D.; Kayira, D.; Mofolo, I.A.; Kourtis, A.P.; Jamieson, D.J.; Van Der Horst, C.M.; Fiscus, S.A. Frequent nevirapine resistance in infants infected by HIV-1 via breastfeeding while on nevirapine prophylaxis. *AIDS* **2015**, *29*, 2131-2138. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Jones, S.; Novicoff, W.; Nadeau, J.; Evans, S. Unlicensed GS-441524-like antiviral therapy can be effective for at-home treatment of feline infectious peritonitis. *Animals (Basel)* **2021**, *11*, 2257. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]