図1 ● β ラクタマーゼとその分類

素を産生する，②抗菌薬の標的部位が変化する，③抗菌薬の透過性が低下する，④抗菌薬を排出する，などが知られている。このうち，抗菌薬の不活化酵素には β ラクタマーゼ，アミノグリコシド不活化酵素(アミノグリコシドアセチル化酵素)，マクロライド不活化酵素(マクロライドメチル化酵素)，クロラムフェニコール・アセチルトランスフェラーゼなどがあり， β ラクタマーゼは β ラクタム系抗菌薬のもつ β ラクタム環のCN結合を加水分解により解裂することにより薬剤を不活化する¹²⁻¹⁴⁾。

β ラクタマーゼは基質特異性や酵素蛋白の等電点(pI)，分子量等，生化学的，物理化学的特性によって分類され，特に基質特異性に基づいたペニシリナーゼ，セファロスポリナーゼ，セフロキシマーゼ(カルバペネマーゼとほぼ同義)などの分類が利用されることが多かった^{12, 14)}。しかしながら，最近では β ラクタマーゼ蛋白のアミノ酸一次配列の相同性や β ラクタマーゼ遺伝子の塩基配列の相同性に基づいた分子生物学的な根拠による分類も利用されるようになってきている¹³⁾。この分類法によれば， β ラクタマーゼは現在，A～Dの4つのクラスに分類され，クラスA，C，Dは酵素活性の中心にセリン残基をもっているのでセリン- β ラクタマーゼと呼ばれ，またクラスBは酵素活性の中心にセリン残基をもたず，金属

イオンである Zn^{2+} を有する (要求する) ので、メタロ- β ラクタマーゼ (亜鉛- β ラクタマーゼ) と呼ばれている。

図1に β ラクタマーゼの分類を示す。セリン- β ラクタマーゼのうち、クラスA型 β ラクタマーゼはペニシリン系抗菌薬をよく分解するので、ペニシリナーゼとも呼ばれている。本酵素はペニシリン系および第1, 第2世代セファロスポリン系抗菌薬を分解するものの、セファマイシン系, 第3世代セファロスポリン系およびカルバペネム系抗菌薬は分解しない。グラム陰性桿菌が産生するRプラスミド性のクラスA型 β ラクタマーゼは、その遺伝子型からさらにTEM型, SHV型等に分類されている。クラスC型 β ラクタマーゼは主としてセファロスポリン系抗菌薬を加水分解するため、セファロスポリナーゼとも呼ばれ、腸内細菌や緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 等のグラム陰性桿菌が産生することが知られている。また、クラスD型 β ラクタマーゼ (OXA型) は腸内細菌や *P. aeruginosa* 等のグラム陰性桿菌が産生し、大きくはペニシリナーゼの範疇に入るものの、オキサシリンも分解するのでOXA型とも呼ばれている。

一方、クラスB型 β ラクタマーゼ (メタロ- β ラクタマーゼ) はペニシリン系, セファロスポリン系, カルバペネム系抗菌薬等の β ラクタム環をもつほとんどの β ラクタム系抗菌薬を加水分解する酵素で、現在使用されている β ラクタマーゼ阻害薬もまったく効果を示さないなど、臨床的に最も問題となる β ラクタマーゼと認識されている。メタロ- β ラクタマーゼはカルバペネム系抗菌薬を高率に加水分解するため、カルバペネマーゼとも呼ばれており、現在、本メタロ- β ラクタマーゼを産生する菌種としては、*P. aeruginosa* やセラチア菌 (*Serratia marcescens*)、ステノトロフォモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、バクテロイデス (*Bacteroides fragilis*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) などのグラム陰性桿菌があり、病院内感染の原因菌としても注目されているものが多い。

3. レジオネラの産生する β ラクタマーゼ

レジオネラが β ラクタマーゼを産生することは前述したようにいくつかの方法で確認されており、多くの菌種で弱いものを含め、産生が認められている (表1)。

表1 ● β ラクタマーゼを産生するレジオネラ

- | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| ● <i>Legionella pneumophila</i> | ● <i>Legionella bozemanii</i> |
| ● <i>Legionella gormanii</i> | ● <i>Legionella dumoffii</i> |
| ● <i>Legionella anisa</i> | ● <i>Legionella longbeachae</i> |
| ● <i>Legionella jordanis</i> | ● <i>Legionella gratiana</i> |
| ● <i>Legionella steigerwaltii</i> | ● <i>Legionella wadsworthii</i> |
| ● <i>Legionella cherrii</i> | ● <i>Legionella parisiensis</i> |
| ● <i>Legionella tucsonensis</i> | ● <i>Legionella sainthelensi</i> |
| ● <i>Legionella cincinnatiensis</i> | ● <i>Legionella santicrusis</i> |
| ● <i>Legionella moravica</i> | ● <i>Legionella shakespearei</i> |
| ● <i>Legionella worsleiensis</i> | ● <i>Legionella spiritensis</i> |
| ● <i>Legionella londiniensis</i> | ● <i>Legionella brunensis</i> |
| ● <i>Legionella hackeliae</i> | ● <i>Legionella jamestowniensis</i> |
| ● <i>Legionella erythra</i> | ● <i>Legionella rubrilucens</i> |
| ● <i>Legionella birminghamensis</i> | ● <i>Legionella israelensis</i> |
| ● <i>Legionella oakridgensis</i> | ● <i>Legionella nautarum</i> |
| ● <i>Legionella quateirensis</i> | |

β ラクタマーゼを産生する代表的な菌種としては、*Legionella pneumophila*, *Legionella bozemanii*, *Legionella gormanii*, *Legionella dumoffii*, *Legionella anisa*, *Legionella longbeachae*, *Legionella jordanis*などがある。

これらの β ラクタマーゼを産生する菌種のうち、 β ラクタマーゼに関する詳細な検討が行われているのは、*L. pneumophila*, *L. gormanii*の2菌種のみである(表2)。*L. pneumophila*の産生する β ラクタマーゼについては、それぞれの研究方法や論文報告の時期的な違いもあり、酵素の基質特異性などの点で同じ結果が得られているわけではないが、ペニシリン系およびセファロスポリン系抗菌薬を加水分解すること、オキシイミノセファロスポリン系(セフチゾキシム: ceftizoximeなど)も高率に加水分解すること、クラブラン酸(clavulanic acid)やスルバクタム(sulbactam)などの β ラクタマーゼ阻害薬により酵素活性が阻害されることなどが特徴となっている。また、最近の報告では、アミノ酸配列の解析から*L. pneumophila*がクラスD型の β ラクタマーゼを産生することも指摘されている¹¹⁾。また、*L. gormanii*の産生する β ラクタマーゼについては、クラスD型の β ラクタマーゼおよびクラスB型の β ラクタマーゼ(メタロ- β ラクタマーゼ)の2

表2 ● *Legionella pneumophila* および *Legionella gormanii* の産生する
 β ラクタマーゼの特徴

Legionella pneumophila

- ・ペニシリン系およびセファロスポリン系抗菌薬を加水分解する
- ・オキシミノセファロスポリン系 (ceftizoxime など) も高率に加水分解する
- ・クラブラン酸 (clavulanic acid) やスルバクタム (sulbactam) などの β ラクタマーゼ阻害薬により酵素活性が阻害される
- ・クラスD型の β ラクタマーゼを産生する

Legionella gormanii

- ・クラスD型の β ラクタマーゼおよびクラスB型の β ラクタマーゼ (メタロ- β ラクタマーゼ) の2種類ある
- ・クラスB型の β ラクタマーゼはFEZ-1と呼ばれ、ペニシリン系からセファロスポリン系、カルバペネム系までのほとんどの β ラクタム系抗菌薬を加水分解する (幅広い基質特異性を有する)

種類あることが判明している⁷⁻¹⁰⁾。このうち、特にクラスB型の β ラクタマーゼは、ペニシリン系からセファロスポリン系、カルバペネム系までのほとんどの β ラクタム系抗菌薬を加水分解し (幅広い基質特異性を有する)、FEZ-1と呼ばれる β ラクタマーゼであることが特徴となっている⁹⁾。

文献

- 1) Thornsberry CR, Kirven LA : β -lactamase of Legionnaire's bacterium. *Curr Microbiol* 1 : 51-54, 1978.
- 2) Fu KP, Neu HC : Inactivation of β -lactam antibiotics by *Legionella pneumophila*. *Antimicrob Agents Chemother* 16 : 561-564, 1979.
- 3) Marre R, Medeiros AA, Pascule AW : Characterization of the β -lactamases of six species of *Legionella*. *J Bacteriol* 151 : 216-221, 1982.
- 4) 賀来満夫 : *Legionella pneumophila* によって産生する β -lactamase について. *感染症誌* 60 : 25-36, 1986.
- 5) Stokes DH, Slocombe B, Sutherland R : Bactericidal effects of amoxicillin / clavulanic acid against *Legionella pneumophila*. *J Antimicrob Chemother* 23 : 43-51, 1989.

- 6) Smith GM, Abbott KH, Wilkinson MJ, *et al* : Bactericidal effects of amoxicillin/clavulanic acid against *Legionella pneumophila* pneumonia in the weaning rat. *J Antimicrob Chemother* 27 : 127-136, 1991.
- 7) Fujii T, Sato K, Miyata K, *et al* : Biochemical properties of β -lactamase produced by *Legionella gormanii*. *Antimicrob Agents Chemother* 29 : 925-926, 1986.
- 8) Boschi L, Mercuri PA, Riccio ML, *et al* : The *Legionella* (*Fluoribacter*) *gormanii* metallo- β -lactamase : a new member of the highly divergent lineage of molecular-subclass B3 β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 44 : 1538-1543, 2000.
- 9) Mercuri PS, Bouillenne F, Boschi L, *et al* : Biochemical characterization of the FEZ-1 metallo β -lactamase of *Legionella gormanii* ATCC 33297^T produced in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 45 : 1254-1262, 2001.
- 10) Franceschini N, Boschi L, Pollini S, *et al* : Characterization of OXA-29 from *Legionella* (*Fluoribacter*) *gormanii* molecular class D β -lactamase with unusual properties. *Antimicrob Agents Chemother* 45 : 3509-3516, 2001.
- 11) Avison MB, Simm AM : Sequence and genome context analysis of a new molecular Class D β -lactamase gene from *Legionella pneumophila*. *J Antimicrob Chemother* 50 : 331-338, 2002.
- 12) Mitsuhashi S, Inoue M : Mechanisms & resistance of β -lactam antibiotics. *Beta-lactam Antibiotics*. ed by Mitsuhashi S, Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1981, p41-56.
- 13) Ambler RP : The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 289 : 321-331, 1980.
- 14) 石井良和 : 1. β -ラクタマーゼ産生菌 (歴史, 分類, 種類と疫学—日本, 外国の状況), II. 病原菌はどのように耐性を獲得したか? どれくらい蔓延しているか? 耐性菌感染症の理論と実践. 第2版, 平松啓一 編, 医薬ジャーナル社, 2002, p13-22.

教育講演

17. 病院感染症の制御とその経済効果

賀来 満夫

Key words : 感染制御, 経済効果, 医療関連感染

はじめに

公衆衛生の普及や優れた抗菌薬の登場などにより一見制圧できたかに見えた感染症は再び私たちの前に大きな脅威として蘇ってきた。すなわち、MRSAや多剤耐性緑膿菌などの薬剤耐性菌による難治性感染症はもちろんのこと、環境微生物であるレジオネラ菌による集団感染事例、炭疽菌を利用したバイオテロの発生、飛沫・エアロゾル伝播によって医療従事者への感染伝播の拡大が起こり世界的なアウトブレイクへと発展したSARS,さらには鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染伝播事例の急増など、次々と新たな問題が出現してきており、今や感染制御は世界中の医療関連施設における最重要課題となっている(表1)¹⁻³⁾。

そのため、欧米諸国はもちろんのこと本邦においても感染症の諸問題に対し、できる限りエビデンスやリスクに基づいた効果的な感染制御を実行していくことが重視され、医療の質、医療の安全を強く求める社会的背景ともあいまって、多くの医療関連施設が積極的に感染制御に取り組んでいくことが切望されている。しかし、その一方で医療費抑制の流れがあること、そし

て現実的に資源にも限界があることから、限られた資源の中で最大の効果が得られるように、経済効果にも配慮がなされた感染制御があらためて注目され、次第に実践されるようになりつつある。

本稿では病院感染症の問題点と医療経済への影響、経済効果をふまえた感染制御の重要性について概説するとともに、医療の質、医療の安全を保障し、なおかつ経済効果をも考慮に入れた感染制御を実践していくにはどうすべきか、今後の課題と展望について述べる。

1. 病院感染症の問題点と医療経済への影響

感染症は他の疾病と異なり、原因微生物が伝播していくという特殊性を有しているため、個人から施設全体にまで感染が伝播し、広範囲にその影響が及ぶという可能性を有している。特に病院感染はさまざまな易感染性要因を有する患者に発生することが多く、患者の原疾患に悪影響をもたらすばかりか、病原微生物が他の患者へ伝播し感染が拡大したり、感染の治療や予防に伴い入院日数の長期化や医療費が増大してくるなど、医療安全の面からだけでなく、医療経済の面からも極めて多くの問題を抱えている³⁾(表2)。

米国ではすでに1976年病院感染発生に関する

かく みつお：東北大学大学院医学系研究科感染制御・検査診断学

表 1. 感染症の新たな問題と脅威

- 薬剤耐性菌による感染症 (MRSA や多剤耐性緑膿菌)
- 環境微生物による感染症 (レジオネラ菌による集団感染)
- バイオテロの恐怖 (炭疽菌テロの現実化・再発の可能性)
- 新型ウイルスによる感染症 (SARS やインフルエンザ)

↓

感染制御は医療関連施設における最重要課題

表 2. 病院感染症の問題点

- ◆ 医療上 / 医療の質の問題
 - MRSA 感染例では死亡率は約 2 倍となる
 - VRE 感染では死亡率が 46%, 29%, 17% 増加する
- ◆ 医療経営上の問題
 - VRE 感染では医療コストが増大
 感受性菌感染に比べ \$27,000 (約 270 万円)
 非感染例に比べ \$79,589 (約 796 万円)
- ◆ 医療訴訟 / 社会的責任の問題
 - 外部評価・社会的評価
 - マスコミによるバッシング

表 3. 病院感染症発生による入院期間の延長とコスト増加

入院期間の延長 (日)		コスト増加 (\$)	
感染部位		平均	最大値
尿路感染	1 ~ 4	600 ~ 930	8,280
手術部位感染	7 ~ 14	2,000 ~ 5,040	26,000
下気道感染	4 ~ 21	5,000 ~ 5,800	41,600
血流感染	4 ~ 24	3,000 ~ 40,000	≥ 40,000

さまざまな要因分析 (SENICプロジェクト) がなされており, そのデータをもとに行われた病院感染症発生に伴う経済的損失は 1992 年時で年間 45 億ドル以上で総医療費の 0.6% を占めるとされ⁴⁾, 現在の米国における総医療費 (1 兆 5,000 億ドル) に当てはめた場合の経済的損失は年間約 100 億ドルにのぼると推測されている⁵⁾. さらに, Boyceらによる病院感染発生による入院期間の延長とコスト増加についての検討⁶⁾ (表 3) では, 下気道感染や血流感染が発生した場合のコスト増加はそれぞれ平均で 5,000~5,800 ドル, 3,000~40,000 ドル, また最大で下気道感染で 41,600 ドル, 血流感染では 40,000 ドル以上のコスト増加となることを報告している.

一方, 木村, 森澤らによる病院感染症のコスト解析の検討^{7,8)} では, 1,000 床規模の病院における外科手術部位感染症発生による年間コストは 4 億 8,400 万円, 内科系病院感染症 (MRSA およびその他の微生物による感染症) 発生による年間コストは 6 億 3,100 万円増となり, 病院感染症

の発生により総額 11 億 1,500 万円が余分に費やされていると報告している. さらに, 1,000 床規模施設におけるこの経済的試算を国全体 (全病床数: 150 万床) にあてはめた場合, 病院感染症の発生により, 国全体では総額 1 兆 7,000 億円のコスト増となり, 病院感染症の 30% が防げるとした場合は 5,000 億円を上回る医療費の節約が可能となることも併せて指摘している (表 4).

このように, 病院感染症発生による医療経済への影響は極めて大きいものがあり, 的確な対応が急務となっている. 特にこれまでは “出来高払い” 制度であったため, 病院感染症の発生は合併症として対応され, 病院収入の増加となっていたものの, 今後は DPC 導入により病院感染症の発生は医療費の増加・在院日数の延長につながる事となるため, 医療経済学的な観点からもより確実かつ効果的な感染制御の実践が強く望まれている.

表 4. 我が国における病院感染症のコスト解析

東大病院における病院感染症コスト解析

	年間推定発生件数	1例あたりのコスト	年間コスト
外科手術部位感染症	400 (5%と推定)	121万円	4億8,400万円
内科系病院感染症			
MRSA 感染症	100	231万円	2億3,100万円
非MRSA 感染症	400 (5%と推定)	100万円	4億円
合計		11億1,500万円	

- 内科領域の感染の有無による入院日数の比較:MRSA 感染症例 66日の延長 (外科:35.1日)
1日診療単価 (45,000円;延長:35,000円),年間内科入院数 10,000件
MRSA 感染症発生頻度 1%:年間 100例の発生,他の感染症発生頻度 5% (400人)
- 全国の病床を 150万床として計算:総額 1兆7,000億円
- 全体の約 30%が防げるとして, 5,000億円の節約が可能
- 1,000床の規模では 3億3,000万円の節約となる

表 5. 感染制御による経費削減

大学病院における取り組み	カテーテル管理の変更
①サーベイランスの実施 ②尿路留置カテーテルの交換時期の変更 感染率の低下・1病棟で3カ月間で153,237.4円の削減	
市立病院における取り組み	入室方法の簡素化
①ガウン・マスク着用の廃止 ②予防衣クリーニングの廃止	
	ICU:1カ月間で431,740円の削減
	NICU:1カ月間で50,137円の削減
	移植病棟:1カ月間で25,579円の削減
システムティック・レビュー	
病院感染により1患者あたり27~800万円の追加費用がかかるものの年間600~4,200万円の対策を投じることで感染率が半減となる	

2. 経済効果をふまえた感染制御

前述したように近年,本邦においても病院感染制御の重要性についての認識が急速に高まり,エビデンスに基づいた感染制御の実践や感染制御の経済効果について解析された研究報告も次第に散見されるようになってきている(表5).内田らは尿道留置カテーテルを対象としたターゲット・サーベイランスを実施し,その結果に基づいてカテーテルの管理マニュアルを見直し,さらにエビデンスに基づいた管理の実践を徹底

することで,尿路感染症が10分の1に,無症候性細菌尿が3分の1に減ったことに加え,1病棟で3カ月間で153,237.4円(年間では約61万3千円となる)の経費削減がはかられたことを報告している⁹⁾.また森朝らはICU入室時にガウン・マスク着用の廃止や予防衣クリーニングの廃止など入室方法を簡素化し,月に約51万円の経費削減がはかられたことを報告している¹⁰⁾.さらに,福田,今中らはシステムティック・レビューを行い,病院感染症の発生により患者1人あたり27~800万円の追加費用がかかるものの,施設全体で年間600~4,200万円の対策費を投じる

表 6. 経済学モデリングによる投資効果の推定

(病院感染制御への投資とコスト効果) 臨床経済分析学を導入し投資効果を推定する	
↓	
病院感染制御の経済効果を正しく評価する	
1. Slater の報告	中心静脈カテーテル使用による血流感染防止にカテーテル管理専門看護師を雇用
1 症例あたり 3,222 ドルの経費削減	
2. Nettleman の報告	病院感染ベースライン率が 32% 低下
160 万ドルの黒字	

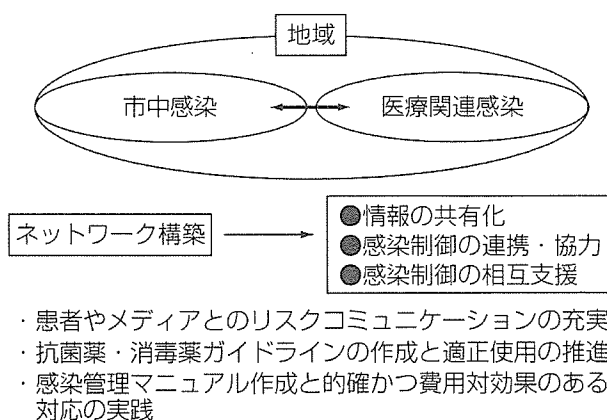


図. ネットワーク構築の重要性

ことで感染率が半減できることや、周術期の抗菌薬の予防的投与日数短縮で国内で年間 200 億円以上の費用削減となることなど、経済価値の観点からも感染制御活動の有用性が評価されたと報告している^{11, 12)}。

3. 今後の課題と展望

従来から、欧米ではコストに関する意識が高く、すでに経済学モデリングによる病院感染制御への投資とコスト効果についての研究^{13~15)}が盛んに行われている。Slater は中心静脈カテーテル使用による血流感染防止のためにカテーテル管理専門看護師を採用することで、1 症例あたり 3,222 ドルの経費削減となる費用効果分析結果を報告しており、Nettleman は年間の推定感染制御費と病院感染ベースライン率が 32% 低下した場合の黒字額を算出し、経済効果として 160 万ドルの黒字となることを報告している (表 6)。

我が国では今後少子高齢化がますます加速するなか、国民経済における医療費の負担についての議論は避けられない状況にある。そのため、限られた資源(人材、時間、施設、機器など)を有効に活用するためには経済的な理論的分析や実証的な研究は不可欠であり、臨床経済分析学の導入により感染制御によって得られる効果を金銭的価値として算出し、感染制御に必要なコ

スト効果と比較し、その経済効果を正しく評価していく必要がある。

また、病原微生物は病院間での患者の紹介や移動、外来受診やその後の入院生活など、多くの場合、人の動きに伴い、伝播していくことが判明している。特に、近年では MRSA や多剤耐性緑膿菌などの薬剤耐性菌の市中への伝播拡散あるいは外来を通じた持ち込み例の増加などが明らかになるなど、これまで以上に病病・病診連携をはかり、お互いに連携・協力して共同で感染制御を行っていく必要性が生じてきている (図)。そのため、ネットワークを構築し、感染症の問題を地域全体の問題としてとらえ、医療関連施設間での情報の共有化、感染制御の連携・協力、感染制御の相互支援をはかるとともに、患者や患者家族、一般市民、メディアなどに対し、感染症のリスクや感染制御の重要性などを伝えるリスクコミュニケーションなどが必要となってくる^{3, 16, 17)}。そしてこのネットワークのなかで共同で抗菌薬ガイドラインや消毒薬ガイドラインの作成、各種感染管理のマニュアルの作成などを行い、抗菌薬や消毒薬の適正使用をはかるとともに的確かつ費用対効果のある臨床対応を実践し、「エビデンスおよびリスクに基づいた」、そして「医療の質を保証し経済効果に基づいた」感染制御を目指していくことが切望される。

おわりに

本稿では病院感染症の問題点と経済効果について概説した。いまだに感染症の分野では未解決の問題も多く、感染制御についても多くの課題が山積している状況にある。この困難な課題を解決していくためには、感染症の問題は単に一医療施設だけの問題にとどまらず、広く社会全体に関わってくる危機：クライシスそのものであるという意識を高めるとともに、感染制御に関する臨床研究や医療経済学の導入による評価、さらには感染制御のシステム化・ネットワーク化をはかっていくことが不可欠となる。21世紀となった今日、そのような「感染制御におけるパラダイムシフト」がはかられることを大いに期待したい。

文 献

- 1) WHO: The world health report 1996. Fighting disease fostering development, 1996.
- 2) 大久保憲, 他: 医療施設における院内感染(病院感染)の防止について. 平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)分担研究報告書(国, 自治体を含めた院内感染対策全般の制度設計に関する緊急研究)
- 3) 賀来満夫: 院内感染一対策の現況. 日本内科学雑誌 92: 383-388, 2003.
- 4) Public Health Focus: Surveillance, Prevention, and Control of Nosocomial Infection. Morb Mortal Wkly Rep 41: 783-878, 1992.
- 5) 小野寺睦雄, 武澤 純: DPCと病院感染対策の経済効果. Infection Control 14: 892-897, 2005.
- 6) Boyce JM, et al: Antiseptic technology: Access, Affordability, and acceptance. Emerg Infect Dis 7: 231-233, 2001.
- 7) 木村 哲: 感染対策の経済性. 化学療法の領域 20: 635-638, 2004.
- 8) 森澤雄司, 他: 病院感染症の経済効果. 国立大学附属病院感染対策協議会ニュースレター 2: 10-11, 2003.
- 9) 内田美保, 他: 介入によるカテーテル由来の尿路感染症の減少および費用効果. 環境感染 19: 378-382, 2004.
- 10) 森朝紀文, 西 淳雄: コストを意識した感染対策の経済効果. Infection Control 14: 918-922, 2005.
- 11) 福田治久, 今中雄一: 感染制御の経済一感染コストと予防への投資. 臨床検査 49: 607-613, 2005.
- 12) 福田治久, 今中雄一: 感染制御活動の経済性の評価. 感染制御 1: 275-280, 2005.
- 13) Graves N: Economics and preventing hospital-acquired infection. Emerg Infect Dis 10: 561-566, 2004.
- 14) Slater F: Cost-effective infection control success story.: A case presentation. Emerg Infect Dis 7: 293-294, 2001.
- 15) Nettleman MD: Prevention and Control of Nosocomial Infection (4th edition). Wenzel RP, ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2003.
- 16) 賀来満夫: 宮城感染対策地域ネットワーク. 感染制御 1: 129-133, 2005.
- 17) 賀来満夫: 病院感染対策のネットワーク化, 薬剤師のための感染制御マニュアル. 社団法人日本病院薬剤師会編. 薬事日報社, 東京, 2005.

概 論

話題の化学療法

サイクリング療法

Antimicrobial cycling therapy

賀来満夫

Key words : 薬剤耐性菌, 抗菌薬圧, サイクリング療法

はじめに

優れた抗菌力と幅広いスペクトルを有する抗菌薬が次々と開発され、臨床応用されているにもかかわらず、臨床の現場ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) や多剤耐性緑膿菌 (multiple drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: MDRP) などの薬剤耐性菌が確実に増加・蔓延しつつある。

2001年、WHOはこの薬剤耐性菌の増加・蔓延に対する警告を発し、抗菌薬の適正使用を図るよう注意を呼びかけている。また、米国では省庁を越えての薬剤耐性菌戦略会議が開催されるとともに、米国疾病予防センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) による薬剤耐性菌制御のための国家的キャンペーンが展開されている。このような背景の中、薬剤耐性菌の増加防止・抑制の新戦略として、抗菌薬のサイクリング療法についての臨床研究がなされ、菌の薬剤耐性率を減少させる可能性が報告され関心を集めている。

抗菌薬のサイクリング療法とは、エンピリック・セラピー、すなわち感染症の原因菌が不明の場合において抗菌薬を投与する際に特定の抗

菌薬を長期に使用するのではなく、一定の間隔をおいて使用する抗菌薬を変更・サイクル (cycling) していくというものである。

本稿では薬剤耐性菌の制御・抑制のための新戦略として話題となっている‘サイクリング療法’について解説を加えたい。

1. サイクリング療法登場の背景

抗菌薬の使用量と薬剤耐性菌出現については密接な関連があることについては既に多くの研究報告がある¹⁻⁶⁾。すなわち、抗菌薬の使用量が増加するにつれ、いわゆる抗菌薬の圧力：抗菌薬圧 (antibiotic pressure) が強まり、常在細菌叢の破綻をもたらすとともに、薬剤耐性菌が選択・増加していくことが指摘されている。

このような薬剤耐性菌の増加に対して、米国医療疫学学会 (Society for Healthcare Epidemiology of America: SHEA) や米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America: IDSA)、そしてCDCは抗菌薬の有効性の維持を図り、薬剤耐性菌を制御・抑制していくための新戦略として抗菌薬の‘サイクリング療法’を提唱し^{7,8)}、様々なパイロット・スタディを支援している。

サイクリング療法は特定の抗菌薬を長期に使用するのではなく、一定の間隔をおいて使用す

Mitsuo Kaku: Department of Infection Control and Laboratory Diagnostics, Internal Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine 東北大学大学院 内科病態学講座 感染制御・検査診断学分野

る抗菌薬を変更・サイクル(cycling)していくもので、scheduled change, rotation という表現でも用いられており、病院全体あるいは各部署(ユニット)で一定のプロトコール管理のもとに抗菌薬の使用量(抗菌薬圧: antibiotic pressure)をコントロールすることで薬剤耐性の防止、抑制を図ろうとするものである(図1)。

2. サイクリング療法の実際とその効果

サイクリング療法についてのパイロット的な臨床研究が実施され、薬剤耐性菌の制御・抑制に関するエビデンスが次第に明らかとなりつつある。

a. バージニア大学におけるサイクリング療法

Raymondらは、バージニア大学外科ICUでβ-ラクタム薬3剤およびキノロン薬1剤によるサイクリング療法を実施し、興味深いデータを報告している⁹⁾。

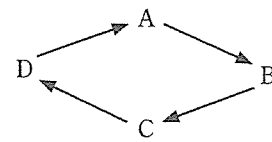
本検討では、バージニア大学外科ICU入院患者のうち感染症を呈した患者(肺炎、腹膜炎および起炎菌不明の敗血症)に対して、抗菌薬をサイクル使用していなかった1年間(オフローテーション)の後に、3カ月ごとに抗菌薬をサイクル(ローテーション)使用(1年間)し、両群期間における入院日数の違いや薬剤耐性菌による感染症の発症率の差異が比較検討されている。この場合、使用する抗菌薬の種類は、カルバペネム薬、第四世代セフェム薬、ニューキノロン薬土クリンダマイシン、β-ラクタマーゼ阻害薬を配合したペニシリン薬であり、これら4種類の抗菌薬を3カ月ごとにサイクル使用したプロトコールとなっている。

本検討では、サイクリング療法を実施した期間の患者群の方が、サイクリング療法を実施しなかった期間の患者群に比べ、入院期間の短縮、薬剤耐性菌による感染症の発症率の減少が、有意差をもって認められたという成績が示された(表1)。

b. Royal Columbian Hospital におけるサイクリング療法

Royal Columbian HospitalのArikanらはβ-ラ

抗菌薬 A → B → C → D → A →



- 単一の抗菌薬を長期に使用するのではなく、数種類の抗菌薬を一定の間隔を置いてサイクル使用する。
- 病院の部署(ユニット)で一定の管理(プロトコール)のもとで実施。
- scheduled change, rotation とも表現される。

図1 サイクリング療法

クタム薬3剤によるサイクリング療法を実施した際の分離細菌の薬剤耐性パターンに対する影響について検討し、報告している¹⁰⁾。本検討では1996年から3年間にわたってサイクリング療法が実施され、サイクル使用する抗菌薬の第1群としてはβ-ラクタマーゼ阻害薬配合β-ラクタム薬、第2群はカルバペネム薬、3群は第四世代セフェム薬にメトロニダゾールを併用したもので、感染症の原因菌が不明の場合にこれら3群の抗菌薬を2カ月ごとにサイクル使用し、3年間にわたり患者からの分離菌の様々な抗菌薬に対する薬剤感受性/耐性のパターンの変化を解析している。その結果、緑膿菌においてはピペラシリン(PIPC)、セフトジジム(CAZ)、セフェピム(CPFM)などに対する耐性化が減少し、クレブシエラ・ニューモニエ(*Klebsiella pneumoniae*)においては、セファゾリン(CEZ)、アモキシシリンとクラブラン酸の合剤(AMPC/CVA)、ゲンタマイシン(GM)、シプロフロキサシン(CPFX)などに対する耐性化の減少が有意差をもって認められた(表2)。今後、抗菌薬をサイクルしていく期間やその種類などの点で更なる検討が必要であるものの、少なくとも緑膿菌やクレブシエラの耐性化を防ぐ効果があると結論づけている。

c. 我が国におけるサイクリング療法

1) 外科領域におけるサイクリング療法

草地、炭山らは術後感染症治療におけるサイクリング療法を検討し、その成績を報告している¹¹⁾。本サイクリング療法は3カ月ごとに第四

表1 バージニア大学におけるサイクリング療法

・対象：バージニア大学外科ICU入院患者 ・抗菌薬サイクリング(3カ月ごと)

	肺炎	原因不明の腹膜炎・敗血症
1-3月	ニューキノロン薬±クリンダマイシン (ciprofloxacin±clindamycin*)	カルバペネム薬
4-6月	β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン薬 (tazobactam/piperacillin)	第四世代セフェム薬±メトロニダゾール** (cefepime±metronidazole)
7-9月	カルバペネム薬	ニューキノロン薬±クリンダマイシン (ciprofloxacin±clindamycin*)
10-12月	第四世代セフェム薬±クリンダマイシン (cefepime±clindamycin)	β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン薬 (tazobactam/piperacillin)

*誤嚥が疑われた場合は CLDM を追加
** *Enterobacter* sp. が疑われた場合は ABPC または VCM を追加

	コントロール群(699人)	サイクリング群(757人)
感染症発症患者平均入院期間(日)	62	39(p<0.01)
VRE/MRSA 感染(100入院患者当たり)	14	8(p<0.01)

表2 Royal Columbian Hospital におけるサイクリング療法—ICU 入院患者対象—

抗菌薬サイクリング (2カ月ごと)	① β-ラクタマーゼ阻害薬配合 β-ラクタム薬 (tazobactam/piperacillin) ② カルバペネム薬 (imipenem) ③ 第四世代セフェム薬+メトロニダゾール (cefepime+metronidazole)
・対象：ICU 入院患者で原因菌不明の感染症患者	
・期間：1996-98年の3年間	
・結果：分離菌の耐性パターン解析	
緑膿菌 (<i>P. aeruginosa</i>):	piperacillin, ceftazidime, cefepime への耐性化減少
クレブシエラ (<i>K. pneumoniae</i>):	cefazolin, amoxicillin/clavulanic acid, gentamicin, ciprofloxacin への耐性化減少

世代セフェム薬、ニューキノロン薬、カルバペネム薬、1カ月休薬期間をおいて、再度第四世代セフェム薬を使用し、MRSA およびイミペネム耐性緑膿菌の減少を評価したもので、有意差は認められなかったものの、MRSA およびイミペネム耐性緑膿菌の感染症発生率が低下したことを報告している(図2)。

2) 血液疾患におけるサイクリング療法

池ヶ谷らは、血液疾患における好中球減少状態 febrile neutropenia の患者に対し、3期に分けてサイクリング療法を実施し、その成績を報告している¹²⁾。本検討では、第1期はカルバペネム薬もしくは第四世代セフェム薬、第2期はβ-

ラクタマーゼ阻害薬配合セフェム薬+アミノグリコシド薬もしくはカルバペネム薬、第3期はカルバペネム薬もしくは第四世代セフェム薬を使用し、同一期の薬剤ごとの有効率および各期ごとの総合的な有効率を比較している(図3)。その結果、同一期の薬剤ごとの有効率に有意差はなかったものの、有効率は徐々に上昇し有意差が示されたことや有熱期間の減少がみられたこと、薬剤耐性菌の増加傾向が認められなかったこと、などの成績が得られ、プロトコルや対象にやや問題を残すものの、サイクリング療法の有効性を示唆する成績であると結論づけている。

- ・対象：術後感染症治療例 ・2003年1月-2004年2月
- ・3カ月ごとのサイクリング

・2003年1-3月	第四世代セフェム薬(cefazopran)
・2003年4-6月	ニューキノロン静注薬
・2003年7-9月	カルバペネム薬
・2003年10月	休薬
・2003年11月-2004年1月	第四世代セフェム薬(cefazopran)

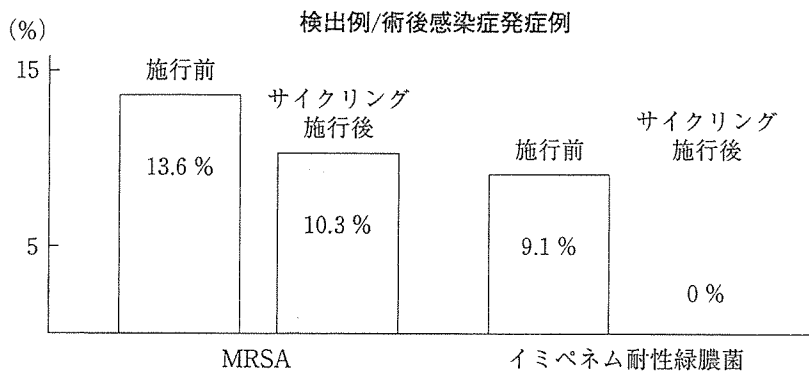


図2 外科領域におけるサイクリング療法

- ・対象：febrile neutropenia の患者 ・3期に分けてサイクリング療法

・第1期	カルバペネム薬(imipenem/cilastatin)もしくは第四世代セフェム薬(cefazopran)
・第2期	β -ラクタマーゼ阻害薬配合セフェム薬(sulbactam/cefoperazone) + アミノグリコシド薬(isebamycin)もしくはカルバペネム薬(meropenem)
・第3期	カルバペネム薬(panipenem/betamipron)もしくは第四世代セフェム薬(cefepime)

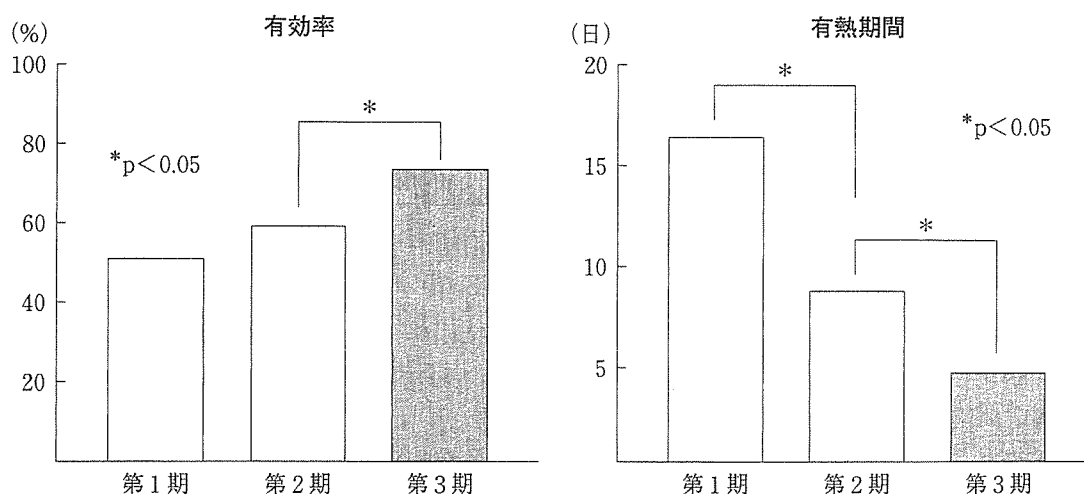


図3 血液疾患におけるサイクリング療法

3. サイクリング療法の課題

サイクリング療法の理論的根拠は抗菌薬の選択圧(antibiotic pressure: 感受性菌を減少させ、薬剤耐性菌を選択的に増加させる力)を、薬剤

を変更することにより減少させ、薬剤耐性化を防止させることにある¹³⁻¹⁵⁾。

これまでの臨床研究から、サイクリング療法は確かに薬剤耐性化の抑制といった点で臨床的な有用性が認められており、薬剤耐性菌制御・

表3 サイクリング療法の課題

- | |
|---|
| 1. 臨床的有用性は認められるものの、より詳細な検討が必要 |
| ・ミキシング療法との比較 |
| ・抗菌薬投与量や投与方法と薬剤耐性菌の出現の関連性の解析 |
| ・薬剤耐性菌の耐性獲得メカニズムとの関連 |
| 2. サイクル使用する抗菌薬の種類と組み合わせ、期間の検討 |
| ・選択する抗菌薬の種類(同系統, 異なる系統)やその組み合わせ, 投与期間などに関する更なる臨床研究が必要 |
| 3. 厳密なプロトコールに基づく実施や総合的な評価が必要 |
| ・コストベネフィットや院内感染対策としての評価 |
| ・検査部や薬剤部との連携(薬剤耐性菌や抗菌薬使用量のモニタリング)が必要 |

抑制の新戦略として今後の更なる発展が期待できるものと思われる。しかしながら、ミキシング(mixing)療法との比較や更なる詳細な検討は不可欠であり、今後、サイクリング療法を実施するにあたっては、投与量や投与方法と薬剤耐性菌出現に関する基礎的検討、選択する抗菌薬の種類・期間の検討などの臨床的検討なども十分考慮に入れ、厳密なプロトコール下において実施することや、院内感染対策の一環としての評価(コストベネフィットを含めた)を行い、薬剤耐性菌のモニタリングシステムと連携して施行していくことなどが望まれる(表3)。

おわりに

本稿では抗菌薬のサイクリング療法による薬剤耐性菌の制御・抑制について概説した。

今後とも薬剤耐性菌による難治性感染症が増加していくことが予想されている。抗菌薬のサイクリング療法は薬剤耐性菌制御の新戦略の一つとして更なる研究の実施と有用性に関するエビデンスが蓄積され、薬剤耐性菌の制御・治療に確実に結びつく科学的根拠に基づいた抗菌化学療法(evidence based chemotherapy)の確立につながっていくことを期待したい。

■文 献

- 1) McGowan Jr JE: Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 5: 1033-1048, 1983.
- 2) Gerding DN, Larson TA: Aminoglycoside resistance in Gram-negative bacilli during increased amikacin use. *Am J Med* 79(1A): 1-7, 1985.
- 3) Gerding DN, et al: Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 1284-1290, 1991.
- 4) Ballou CH, Schentag JJ: Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance: report of the National Nosocomial Resistance Surveillance Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 15(S2): 37S-42S, 1992.
- 5) CDC: Nosocomial enterococci resistant to vancomycin—United States, 1989-1993. *MMWR* 42: 597-599, 1993.
- 6) Fridkin SK, et al: Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Hospitals. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States Hospitals: Project ICARE Phase 2. *Clin Infect Dis* 29: 245-252, 1999.
- 7) Shlaes DM, Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America joint committee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the antimicrobial resistance in hospital. *Clin Infect Dis* 25: 584-599, 1997.
- 8) Fridkin SK: Cycling antimicrobials in patients at risk for ventilator-associated pneumonia: A way to reduce resistance? (Concurrent session), CDC 4th Decennial International Conference on Nosocomial and Healthcare-associated Infections, Atlanta, 2000.
- 9) Raymond DP, et al: Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 29: 1101-1108, 2001.

- 10) Arikan Y, et al: Antibiotic cycling in a tertiary care intensive care unit: An observational study. abstracts no. 90, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, 2000.
- 11) 草地信也, 炭山嘉伸: 術後感染症におけるサイクリング療法の可能性. 感染と抗菌薬 7: 212-215, 2004.
- 12) 池ヶ谷諭史ほか: 血液疾患における Febrile neutropenia に対する抗菌剤のサイクリング療法. 感染症誌 78: 241-247, 2004.
- 13) 松本慶蔵: 序言: 耐性菌対策としてのサイクリング療法の基本的考え方. サイクリング療法の基礎と臨床(賀来満夫編), p10-14, 医薬ジャーナル社, 2004.
- 14) 國島広之ほか: 欧米におけるサイクリング療法の現状. サイクリング療法の基礎と臨床(賀来満夫編); p15-28, 医薬ジャーナル社, 2004.
- 15) 賀来満夫: 臨床からみた抗菌薬サイクリング療法: 肯定論を中心に. Prog Med 24: 392-396, 2004.

地域支援ネットワーク

—これからの展望—

賀来満夫 東北大学大学院内科病態学講座 感染制御・検査診断学 教授

▶ Summary and Keywords

- ①危機管理の観点からも、感染対策地域支援ネットワークを構築することは必要不可欠である。
- ②ネットワーク構築においては明確なアクションプランを掲げ、そのプランを連携・協力して実践していく必要がある。
- ③ネットワーク活動をさらに充実させるためには人材育成を図ること、そして市民・メディアとのリスクコミュニケーションをさらに強めていくことが必要となる。

■危機管理

■アクションプラン

■人材育成

■リスクコミュニケーション

▶▶ はじめに

感染症はほかの疾患と異なり、原因微生物が伝播していくという特殊性を有しているため、単に一個人の疾患にとどまらず、医療施設全体や地域全体にまで感染が伝播拡大し、広範囲にその影響が及ぶ可能性を有している。その意味からも、地域においてネットワークを構築し、共同で感染対策に取り組んでいく必要があり、その重要性は今後ますます高まるものと思われる。

ここでは、いくつかの視点から、感染対策地域支援ネットワークのこれからの展望についての私見を述べたい。

▶▶ 危機管理の観点から必須

感染症は医療関連施設だけの問題にとどまらず、今や“社会における危機：クライシス”であ

るとの認識が急速に高まりつつある(図1)。2003年、世界的規模のアウトブレイクへと発展したSARS、そして鳥インフルエンザに引き続くパンデミックインフルエンザの懸念、セラチアによる病院感染の頻発、また2006年末からのノロウイルスによるアウトブレイク事例の頻発などによる社会不安は、まさにその表れであるといえる。加えて、MRSAや多剤耐性緑膿菌などの薬剤耐性菌も地域全体への広がりがみられるようになってきており、これまでのように各医療施設が単独で感染対策を実施したとしても、十分な対応ができない可能性が高くなってきている。

厚生労働省においてもこれら一連の事実を重要視し、感染対策地域支援ネットワークを21世紀における院内感染症対策の大きな柱として位置付け、今後とも支援を図っていくことを計画している。

このように、今後、危機管理という観点からも

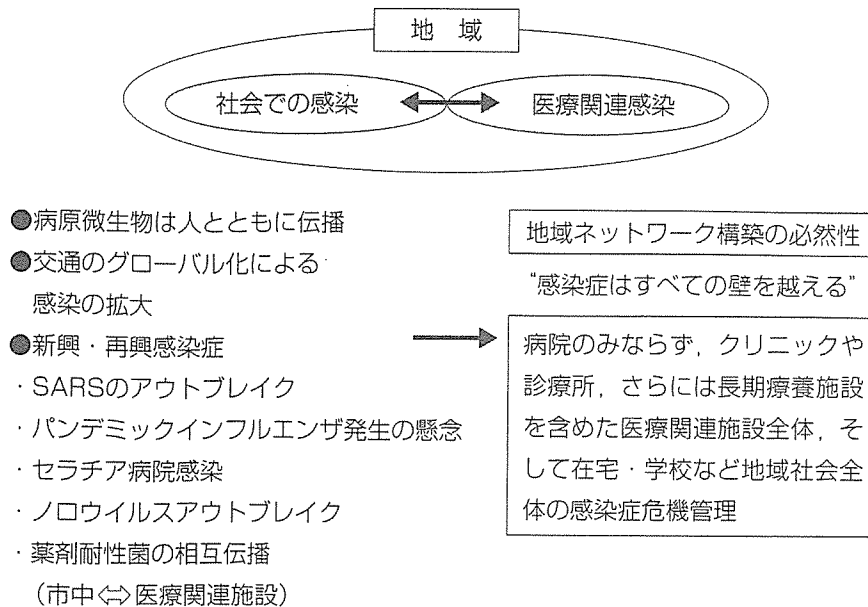


図1 危機の観点からもネットワーク構築は必須

感染対策地域支援ネットワークを構築していくことは必須であり、その取り組みの違いにより、「医療安全」や「医療の質保障」などに関する地域格差が生じてくることも予想される。

るメンバー（ICT）が、基本的かつ重要な情報を共有できる場をまず設けることが重要となる。そのためには、講習会や情報交換会を年に複数回開催することはもちろんのこと、ITを活用してホームページなどを作成し、各種の感染症情報や感染

明確なアクションプランに基づく実践

実際に感染対策地域支援ネットワークを構築し、活動を行うためには、まず、明確なアクションプランを掲げる必要がある。アクションプランのキーワードは、「情報の共有化」「連携・協力」「相互支援」であり、それぞれのアクションプランに基づいた活動を実践していく必要がある（表1）。

情報の共有化

感染に関するさまざまな情報を地域全体で共有するためには、それぞれの施設で感染対策に携わ

表1 アクションプランに基づく実践

①情報の共有化	<ul style="list-style-type: none"> ・講習会や情報交換会の定期的開催 ・ITを利用したホームページの作成・活用
②連携・協力	<ul style="list-style-type: none"> ・ワーキンググループによる活動 ・各種マニュアル策定やサーベイランス、ベストプラクティスの実施
③相互支援	<ul style="list-style-type: none"> ・専門家による感染症相談窓口の開設と支援 ・インфекションコントロールラウンドの実施 ・アウトブレイク発生時の支援 ・地域コアラボの設置

対策マニュアルの公開，Q&Aコーナーによる情報の普及・相互伝達を図ることが必要となる。

特に，このITを活用した情報の共有化，相互伝達システムの構築は，今後発生が懸念されるパンデミックインフルエンザ対策としても，きわめて有用性が高いと考えられる。

■ 連携・協力

連携・協力をさらに推進していくためには，地域内で複数施設のメンバーによる各種ワーキンググループを立ち上げていく必要がある。それぞれのワーキンググループが責任を持ち，感染対策に必須となる各種マニュアル（抗菌薬や消毒薬なども含む）の策定や，各種サーベイランス（各種感染症サーベイランスや，微生物サーベイランス）の実施，感染対策に関するベストプラクティス（IVH施行や排泄物処理など）の検討を連携協力して実施していく。

このように，全員が参加することにより策定・実施されたマニュアルや，サーベイランス，ベストプラクティスなどは，まさにその地域全体の貴重な財産であり，ネットワーク活動のさらなる充実につながる。

■ 相互支援

残念ながら，わが国では欧米に比べ，感染対策や感染症学の専門家が少ないなど，人的資源に問題があることが指摘されている。そのため，今後は，地域のなかで比較的人材が豊富な大学病院や基幹病院が中心となり，専門家による感染対策の相談窓口などの開設や，感染対策ラウンド（インフュクションコントロールラウンド）の実施，さ

らにアウトブレイク発生時の支援など，積極的に一般の医療施設への支援体制を構築していくことが望まれる。

感染対策ラウンドの実施は，第三者の立場から比較的冷静に他施設の感染対策を評価できることや，医療施設ではお互いに共通の問題点を共有していることも多いため，建設的な討議や現場で対応可能なアドバイスを行うことができるなど，大きな利点がある。また，保健所などと連携協力し，アウトブレイクが疑われた場合に専門家を施設に派遣して，感染拡大の防止や原因の究明を図る体制を確立することは，医療安全の観点も含めた感染対策のグローバル化を確実に進めていくうえで今後ますます重要となっていくものと思われる。

また将来的には，地域の医療施設がパルスフィールドなどの遺伝子検査を気軽に依頼できる地域のコアラボなども，ネットワークの中に設立していくことも考えていく必要がある。

▶▶▶ 人材育成と リスクコミュニケーション

ネットワーク活動をさらに充実させるためには，人材育成を図る教育システムを構築すること，そして市民・メディアとのリスクコミュニケーションをさらに強めていくことが必要となる。

地域全体の感染対策のレベルアップ，ボトムアップを図っていくためにも，感染対策に関する継続的な教育が必要不可欠である。地域全体で感染対策に関する教育プログラムを作成し，それに沿った各種セミナーを継続的に共同で実施して，地域全体で感染症対策や感染危機管理の専門家の育

表2 リスクコミュニケーションの重要性

●感染症は伝播する

感染対策についての理解

●感染症は社会における共通リスク

感染リスクの情報公開

感染症に関するさまざまな情報を、医療従事者だけでなく、市民やメディアが共有することや相互理解を深めていくことが必要不可欠。

成を図ることが望まれる。

また、感染対策をより効果的に実施していくためには、患者さんを含めた地域住民、さらにはメディアの理解や協力が不可欠である。感染のリスクや感染対策の重要性を伝える活動にも積極的に取り組み、リスクコミュニケーションを図っていく必要がある（表2）。このため、医療施設の微生物検査室などを開放し、細菌のグラム染色の顕微鏡観察や手洗い実習などの各種感染対策関連セミ

ナーを企画したり、メディアとの勉強会などを開催するなど、積極的に情報公開を図り、相互理解を深めることが望まれる。



おわりに

本稿では、感染対策地域支援ネットワークにおける今後の展望について、さまざまな視点から解説を加えた。

21世紀となった今日、多くの疾病のコントロールが可能となってきている一方、感染症の分野では依然として未解決の問題が多く残されているのが現状であり、今や感染対策は世界中のすべての医療施設で最重要課題となっている。感染対策の成功の鍵を握るのは、地域レベルでのネットワーク構築といっても過言ではない。今後、さらなるITの進歩により、地域が核となり、日本全体そして世界を結ぶグローバルなネットワークの構築が確立されることを大いに期待したい。