Jpn. J. Hosp. Pharm.
18(3) 282-287 (1992)

信州大学病院における注射用抗生物質の使用状況と臨床分離菌の変遷^{†1}

長井克浩^{†2}, 太田 伸^{*2}, 大久保吉弘^{†2}, 跡部 治^{†2}, 全田 浩^{†2}, 川上由行^{†3}

信州大学医学部附属病院薬剤部^{†2} 信州大学医学部附属病院中央検査部^{†3}

Relationships between Quantity of Antibiotics Used for Injection and Changes of Isolated Pathogenic Microorganisms at Shinshu University Hospital^{†1}

KATSUHIRO NAGAI^{†2}, SHIN OHTA^{*2}, YOSHIHIRO OHKUBO^{†2}, OSAMU ATOBE^{†2}, HIROSHI ZENDA^{†2}, YOSHIYUKI KAWAKAMI^{†3}

Department of Pharmacy^{†2}, Central Clinical Laboratories^{†3},
Shinshu University Hospital

(Received July 23, 1991
Accepted November 30, 1991)

We investigated quantity of antibiotics used for injection and the changes of clinically isolated microorganisms during the period from April 1986 to September 1990 at Shinshu University Hospital. The aim of this study was to clarify the relationship between occurrence of drug resistant bacteria and quantity of antibiotics-injection used. It was found that 1) the number of clinically isolated *Staphylococci* has been increasing year by year, 2) the 3rd generation cephalosporins were the most used agents among the antibiotics during these period, 3) frequency of isolation of *Staphylococci* was recognized to be relatively high at the clinical area where the 3rd generation cephalosporins were consumed in large quantities.

Keywords—antibiotics injection; pathogenic microorganisms; *Staphylococci*; 3rd generation cephalosporins; MRSA

はじめに

感染症の化学療法として用いられる抗生物質と合成抗菌剤の開発は目覚ましいものがあり、その種類と品目数は年毎に増加している。それにとともに薬剤を使用する者にとって、その選択はむずかしいものとなっており使い分けを常に考慮しなくてはならない。特に、感染症の起炎菌の変遷と共に薬剤耐性菌の出現が治療をいっそう困難にしている。その中で、近年メチシリン耐性ブドウ球

菌 (MRSA) による感染症が増加しており、治療上大きな問題となっている¹⁻⁷⁾。

この MRSA の蔓延は、第3世代セフェム系抗生物質が万能の化学療法剤と誤認され繁用されたのが一因とされている。このように使用薬剤によって特定の細菌が猛威をふるうことは、安易な薬剤選択に警告を発しているとも思われる。当院でも多くの抗菌剤が採用されており、特に第3世代セフェム系は購入品目数も購入高も全抗菌剤の中で最も大きな割合を占めている。

我々は、先に抗生物質の使用状況について報告した⁸⁾。今回は抗生物質の中でも特に注射用抗生物質に的をしぼり、今後の抗生物質の適切な選択や耐性菌発現の早期発見に役立てることを目的と

^{†1} 本報は日本薬学会第111年会 (東京, 1991年3月) で発表。

^{†2,3} 長野県松本市旭 3-1-1; 3-1-1, Asahi, Matsu-moto-shi, Nagano, 390 Japan

して、信州大学医学部附属病院における過去4年6カ月間の注射用抗生物質の使用状況と臨床分離菌の変遷との関係を調査したので報告する。

調査期間と方法

当院は診療科数19科、ベッド数680床の病院である。調査期間は1986年4月1日より1990年9月30日までの4年6カ月間で抗悪性腫瘍抗生物質を除く注射用抗生物質71品目について、系統別および病棟別に分類し、全体の購入量より系統別の使用状況を、また実際に病棟に払い出された量から病棟別の使用状況を調査した。

併せて当院中央検査部細菌検査室で分離した入院患者からの臨床分離株も病棟別に分け、注射用抗生物質の使用状況調査と同様の期間について検出状況を調査した。

結 果

1. 各種注射用抗生物質の購入品目数

注射用抗生物質の購入品目数（品目数は同一物質でも規格が異なっている場合は別に1品目として数えた。）の年次推移を表1に示した。セフェム系は1986年に20品目であったのが1990年には29品目となり、中でも第3世代セフェム系は1986年に6品目だったのが、1990年には14品目と2倍以上に増加していた。またアミノグリコシド系は1986年に12品目であったが1990年には3品目増加し、15品目購入されていた。カルバペネム系とモノバ

表1. 注射用抗生物質の購入品目数

	1986	1987	1988	1989	1990
セフェム系第1世代	5	5	5	6	6
第2世代	9	9	10	7	9
第3世代	6	7	11	17	14
ペニシリン系	16	16	17	17	14
アミノグリコシド系	12	12	11	15	15
マクロライド系		1	1		
テトラサイクリン系	1	2	1	2	2
カルバペネム系		1	1	1	1
モノバクタム系		1	2	2	2
その他	7	6	5	8	8
合 計	61	68	69	71	69

クタム系は1987年から採用されており、品目数は1品目増えたのみであった。他の系の注射用抗生物質の購入品目数には大きな変動は見られなかった。

2. 年度別細菌検出状況と注射用抗生物質の購入量

1986年4月1日から1990年9月30日までの4年6カ月間の当院中央検査部細菌検査室で分離した、入院患者からの臨床分離菌の分離頻度の高い菌種または菌属を含む上位20種属を選びその検出状況を図1に示した。*Pseudomonas* 属, *Staphylococcus* 属, *Enterococcus* 属, *Candida* 属の4属が上位を占めており、他の菌属は数%の検出状況であった。

上位4菌属について見てみると *Pseudomonas* 属, *Enterococcus* 属, *Candida* 属の3属は1986年から1990年を通して10%から15%の間の増減で分離されていたが、1987年以後 *Staphylococcus* 属が年毎に増加傾向を示し、1990年には23%と1986年の約2倍の分離頻度を示していた。

次に各種注射用抗生物質の購入量の年次推移をkg 力価として、図2に示した（なお1990年度分は実際購入量の2倍の値とした）。第3世代セフェム系が、調査期間を通して一番多く購入されていたが年度毎に減少し1988年以降はほぼ同程度の購入量であった。第2世代セフェム系、ペニシリン系、第1世代セフェム系の推移は1986年、1987年での第2世代セフェム系、ペニシリン系の順が、1988年からは逆の順になっていた。また1988年からは第1世代セフェム系が急激な増加を示した。モノバクタム系、カルバペネム系は1987年から購入され、1988年には増加が見られた。また同時期にセフェム系全体が減少を示し、モノバクタム系、カルバペネム系に取って代わった感があったが1988年以後は減少あるいは横這い傾向であった。

図3に1989年と1990年の2年間の実際に病棟に払い出された各種抗生物質の使用本数を示した。第3世代セフェム系、ペニシリン系、第2世代セフェム系、第1世代セフェム系の順であり、購入量をkg 力価で表した図2と同様な順番であっ

図1. 年度別細菌検出状況

*: 1990年度は実際使用量の2倍換算値

図2. 注射用抗生物質の年度別購入量

*: 1990年度は実際使用量の2倍換算値

図3. 全病棟における使用本数

た。またアミノグリコシド系は1989年から1990年の1年間で1.5倍の使用量の増加を示した。

3. 病棟別注射用抗生物質使用量と細菌分離状況

10診療科（1病棟約40床）について病棟別の使用量をkg力価として図4に示した。耳鼻・形成外科が1986年，1987年，1990年と最も使用量が多く，ついで消化器，心臓外科を中心とする第2外

科, 肝臓, 消化器, 循環器疾患を中心とする第2内科, 呼吸器, 循環器疾患を中心とする第1内科の順であった。1990年には整形外科および白血病治療を主としている小児科が, 他の病棟に比べはつきりとした増加を示した。次に病棟別に, 特にセフェム系とペニシリン系を選び, 各々の使用量を図5(a), (b)に示した。

耳鼻・形成外科はペニシリン系, セフェム系共に1987年を境に使用量が減少しており, 1990年の使用量は1986年に比べ約30%減少していた。消化器, 心臓外科を中心とする第2外科はセフェム系では1989年までは横這いの使用量であったが, 1990年には1989年に比べ約15%減少した。整形外科, 小児科は図4に示したように, 抗生物質全体の使用量は1989年から1990年にかけて急激に増加をしているが, これをセフェム系, ペニシリン系に分けてみると, 小児科ではセフェム系39%, ペニシリン系67%の増加, 整形外科では, セフェム系17%, ペニシリン系72%の増加と, 両科ともにペニシリン系の使用量が増加していた。特に整形外科は1989年までセフェム系の使用量に比べペニシリン系の使用量が1番低かったことより, 今後その動向が注目される。

呼吸器, 循環器を中心とする第1内科は1986年から1990年まで全調査期間を通してペニシリン系の使用量が3kgから4kgと他の診療科に比べて多かった。その他の科に関しては特徴的な現象は見られなかった。

図4. 病棟別注射用抗生物質使用量

図5(a). 注射用抗生物質の病棟別使用量(セフェム系)

図5(b). 注射用抗生物質の病棟別使用量(ペニシリン系)

図6, 図7に調査期間の最初の1986年度と最後の1990年の診療科別細菌分離状況を示した。各診療科とも *Staphylococcus* 属の分離頻度が非常に多くなっていることが注目された。また, 1986年には分離頻度の低かった *Streptococcus* 属が, 消化器, 心臓外科を中心とする第2外科および整形外科, 耳鼻・形成外科に目立って多く分離されるようになった。

考 察

近年のセフェム系抗生物質の開発は目覚ましいものがあり, 1962年(1965年発売)に第1世代セフェム系抗生物質セファロリジン(CER)が世に出て, 1972年(1984年発売)には第2世代セフェム系抗生物質セファマンドールナトリウム(CMD)

図 6. 1986年度科別細菌検出状況

図 7. 1990年度科別細菌検出状況

が、そして1977年(1981年発売)にセフトキシムナトリウム(CTX)をはじめとする多くの第3世代セフェム系が続々と発売されてきている⁹⁾。これらの中には緑膿菌やブドウ球菌にも有効であり、かつ製剤技術の向上により血中半減期が延長されたものなどいくつか注目されるものがあるが、今後さらに次の世代のセフェム系の開発が盛んになると思われる。

今回の調査でセフェム系抗生物質の購入量が年毎に減少していることが明らかになった。特に第3世代セフェム系抗生物質の減少が著しく、その理由の一つとして第3世代セフェム系抗生物質の繁用が *Pseudomonas* 属、*Staphylococcus* 属の薬剤耐性菌の出現の理由として考えられたことにより病棟での使用量が減少し、それにともない全体の購入量も減少したと思われる。一方、臨床分離菌に注目すると図7に示したように *Pseudomonas* 属、*Staphylococcus* 属、*Enterococcus* 属等の分離頻度が高く、中でも *Staphylococcus* 属の増加が著しい。なお、このことは近年院内感染原因菌としての MRSA が深刻な問題となっている折から細菌検査室に持ち込む検体数が増加したことも、これらの菌の分離頻度の上昇の原因の一つと考えられる。

この結果として、*Staphylococcus* 属に対して第3世代セフェム系より感受性が良いペニシリン系や第1世代セフェム系が見直されていることより使用量および全体の購入量の増加につながったと考えられる。

また、アミノグリコシド系は第8脳神経障害や腎障害といったかなり重篤な副作用が出るため投与量の選択が難しく、単位の異なった注射薬を購入せざるを得なかったために品目数が増加したと思われる。さらに最近では抗菌スペクトルの拡大、抗菌力の増強等を目的として、セフェム系やペニシリン系と併用して使用される報告もあり¹⁰⁻¹²⁾、今後アミノグリコシド系は協力的殺菌効果による併用療法の面で重要な薬剤となっていくと考えられる。

お わ り に

当院での過去4年6カ月間の注射用抗生物質の使用実態と臨床分離菌の変遷との関連について以下の結果が得られた。第3世代セフェム系の使用量は、4年6カ月間を通して他の抗生物質に比べ一番多く使用されていたが使用量は1987年以後かなり減少傾向にある。1986年から年毎に *Staphylococcus* 属の分離頻度が増加し、第3世代セフェム系の使用量の多い病棟に *Staphylococcus* 属の分離頻度が多かった。最近ではペニシリン系、アミノグリコシド系等、他の系統の抗菌剤の使用量が増加傾向にあることは一時期第3世代セフェム系に対する過剰な信頼感が使用量の増加につながっていたことを考えると、抗生物質の選択に関して良い方向に進んでいるとも思われる。今後もこれらのデーターを参考として適切な抗生物質の選択が行われるよう院内啓蒙を図っていくつもりである。

引 用 文 献

- 1) 藤井千穂, 中浜 力, 臨床検査, **34**, 812-817 (1990).
- 2) 草野展周, 仲宗根勇, 臨床病理, **9**, 990-997 (1990).
- 3) 新谷洋三, 医薬ジャーナル, **26**, 271-283 (1990).
- 4) 島田 馨, 外科, **52**, 232-234 (1990).
- 5) 柴田達彦, 中山 淳, 川上由行, 金丸 敬, 小田切徹太郎, 清野誠一, 臨床麻酔, **14**, 993-997 (1990).
- 6) 浜野恭一, 桐田孝史, 医薬ジャーナル, **26**, 723-728 (1990).
- 7) 松本慶蔵, “MRSA” 松本慶蔵編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991, pp.11-15.
- 8) 太田 伸, 大久保吉弘, 坪田知明, 全田 浩, 化学療法の領域, **5**, 126-132 (1989).
- 9) 橋本 一, “セフェム系抗生物質”, 松本慶蔵編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991, pp.27-35.
- 10) 島田 馨, 日本臨床, **43**, 260-264 (1985).
- 11) 増田順一, 藤原真由美, 大場恵津子, 武田憲三, 福田一郎, 奥村和夫, 化学療法の領域, **6**, 156-164 (1990).
- 12) 和田光一, 荒川正昭, 医薬ジャーナル, **27**, 25-29 (1991).