

長崎大学附属病院における最近6年間の抗生剤使用情況

斎藤 厚・重野 芳輝・中富 昌夫
 広田 正毅・那須 勝・原 耕平

長崎大学第2内科

清水 龍 夫

長崎大学薬剤部

(昭和55年5月31日受付)

最近6年間に於ける当大病院の抗生剤使用の現況と最近10年間に於ける臨床材料からの菌検出頻度を我國の抗生剤使用の動向と比較して述べた。1973年当院では検出菌の70%以上をグラム陰性桿菌が占め、使用抗生剤では Penicillin 系抗生剤 (PCs), Cephalosporin 系抗生剤 (CEPs) が主流を占めてそれぞれ 100.9 kg, 76.6 kg と最も多く、次いで Chloramphenicol (CP₁ 20.3 kg), Lincomycin (LCM), Clindamycin (CLDM) を含めたマクロライド系抗生剤 (MLs, 14.1 kg), アミノ配糖体系抗生剤 (AGs, 10.8 kg), テトラサイクリン系抗生剤 (TCs, 3.2 g) の順であった。

PCs, CEPs の使用量は年々増加し、1978年極めて僅か減少したものの上記6系統の主要抗生剤のなかで、これらが占める割合は 88.2% であった。我國における成績ではこの比率は 74.9% であり、帝京大学では 92% (1976) と報告 (藤井, 1979) されているので、当院はこの中間的値をとっていた。

CP, TCs は我國の動向と同様の曲線を描き、年々減少の一途をたどり CP では 1973年の 20.3 kg から 1978年 0.5 kg へ、TCs では 3.2 kg から 1.5 kg へと減少した。MLs と AGs はやや異なった態度をとり、前者は 1973年 14.1 kg から 1975年 8.4 kg へと減少したのち、再び増加し 1978年は 21.1 kg 使用されていた。主として LCM と Erythromycin (EM) とで形作られる MLs の動きは、1973年にはじまった LCM による偽膜性腸炎の報告や 1975年の厚生省による抗生剤再評価による CP の使用制限および嫌気性菌感染症に対する認識の向上などの要因によって変化しているものと考えられる。AGs の動きも MLs と類似したパターンをとり、1973年 10.8 kg から 1975, 1976年 5.9 kg と一時減少したが、以降漸増し、1978年は 7.3 kg の使用であった。この変化は Kanamycin (KM), Streptomycin (SM) の使用量の減少と緑膿菌を抗生領域に含む Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB), Amikacin (AMK) などの使用量の増加により形作られ、KM, SM の1回使用量に比し、GM などのそれは 1/10~1/5 程度と少ないためや Flatoridin の使用中止とそれに代るとみられる KM 錠剤の使用量の増加が影響しているものと思われた。

その他、Nalidixic acid をはじめとする抗菌製剤や Penicillin G の使用量は、年々減少の一途をたどっていた。

はじめに

細菌感染症に対する抗生剤の使用は、個々の症例において、推定起炎菌の種類、宿主の状態、感染部位の相違などの種々の条件によって決定されるもので、各施設における抗生剤の使用頻度は入院や外来における患者数や疾患群の違いなどによる検出菌種や薬剤感受性の相違により異なってくるものと考えられる。

このような意味において、1大病院における最近の抗生剤の使用量の変動と検出菌の推移とを関連して検討

することは、今後の化学療法動向を知る上にも重要なことであると思われる。

我國の抗生剤消費量に関しては、すでに藤井教授による詳細な解説がなされていて^{1,2)}、大病院との比較成績も述べられている³⁾ので、私達は長崎大学病院における最近6年間の動向について、これらと比較しつつ報告する。

材料と方法

抗生剤使用量の推移：1973年から1978年までの6年

Table 1 Yearly use of antimicrobial agents in Nagasaki University Hospospital

| | 1973 | 1974 | 1975 | 1976 | 1977 | 1978 |
|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Renicillins | 100.9 | 107.6 | 117.0 | 132.0 | 166.8 | 163.6 |
| Cephalosporins | 76.6 | 98.1 | 110.9 | 120.2 | 139.7 | 138.6 |
| Chloramphenicol | 20.3 | 7.8 | 9.2 | 4.3 | 2.3 | 0.5 |
| Tetracyclines | 3.2 | 3.9 | 1.1 | 1.3 | 1.2 | 1.5 |
| Macrolides | 14.1 | 12.4 | 8.4 | 10.8 | 15.4 | 21.1 |
| Aminoglycosides | 10.8 | 6.7 | 5.9 | 5.9 | 6.6 | 7.3 |
| SMX-TMP ($\times 10^4$ tab.) | | | | 16.3 | 28.0 | 25.0 |
| Flatoridin | 1.3 | 1.5 | 1.3 | 0.7 | 0 | 0 |
| NA, PA, TP etc. | 18.8 | 16.5 | 13.9 | 12.3 | 11.4 | 10.0 |
| Penicillin-G ($\times 10^6$ U.) | 5.4 | 6.7 | 3.5 | 3.1 | 1.5 | 1.7 |
| Colistin ($\times 10^9$ U.) | 26.1 | 13.1 | 6.8 | 2.7 | 2.8 | 2.2 |
| Polymyxin B ($\times 10^9$ U.) | 2.5 | 2.7 | 2.5 | 3.0 | 4.0 | 5.8 |

(kg)

間における本学附属病院のすべての処方箋から抗生剤の使用量を求めた。使用量の集計は注射、内服に分けたが、外用薬は対象から除外した。当院は 17 診療科を有し、1978 年におけるベッド数は 796 床(平均稼働率95%)、1日平均外来患者数 640 人の全科紹介外来制の総合病院である。当院では抗生剤に関して、使用制限その他の特別な処置は行なわれていない。

検出菌の推移：各種臨床材料からの検出菌の年度推移は、本学検査部に提出されたすべての検体からの検出菌を、1969 年から 1978 年までの 10 年間について集計した。

なお、本稿における抗生剤略号は本学会の規定⁴⁾によった。

成績

抗生剤使用量の年次別推移：主な抗生剤の過去 6 年間の推移を Table 1 に示し、主要なものについては、一部その内訳けとともに Fig. 1, 2 に示した。1973 年すでに当院ではペニシリン系抗生物質 (Penicillina, 以下 PCa)、セファロスポリン系抗生物質 (Cephalosporina, 以下 CEPa) の使用量が最も多く、後述するように全国消費量の 1/1,000~1/2,000 を占め、年々増加の一途をたどり、1977 年 peak となり、それぞれ 166.8 kg, 139.7 kg の使用量となったが、1978 年は両者とも前年度に比し僅かな減少を示した。抗緑膿菌製剤 (Carbeni-

Fig. 1 Yearly use of antimicrobial agents in Nagasaki Univ. Hosp.

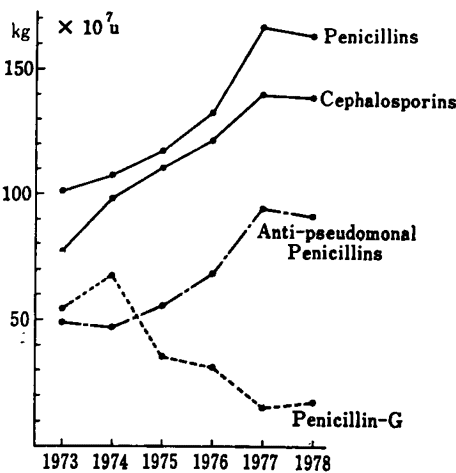


Fig. 2 Yearly use of antimicrobial agents in Nagasaki Univ. Hosp.

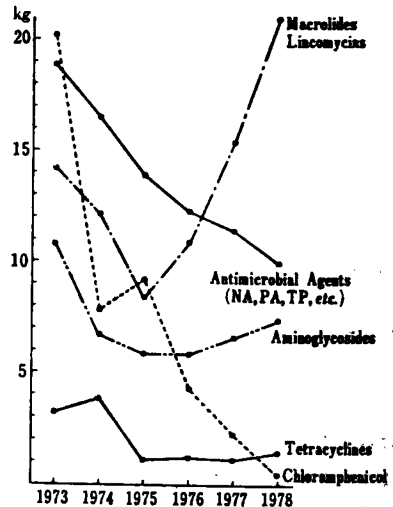
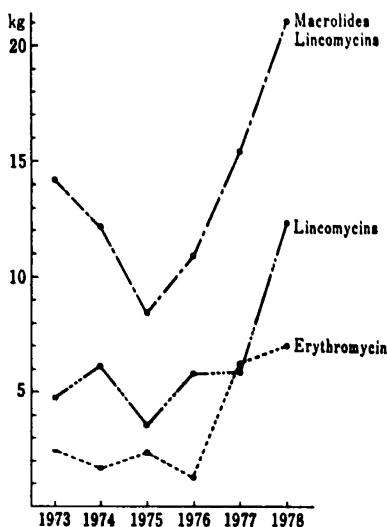


Fig. 3 Yearly use of antimicrobial agents in Nagasaki Univ. Hosp.



cillin ; CBPC, Sulbencillin : SBPC) の動きを同一グラフに示したが、PCsの使用量の増加はこの抗緑膿菌製剤の使用量の増加を主として反映していた。

Chloramphenicol (CP) は 1973 年 20.3 kg の使用量であったものが、1975 年厚生省による再評価が行なわれる前の 1974 年から急速に減少し、1978 年は僅か 500 kg となった。これは主として、難治性のインフルエンザ菌性気道感染症に使用されたものであった。

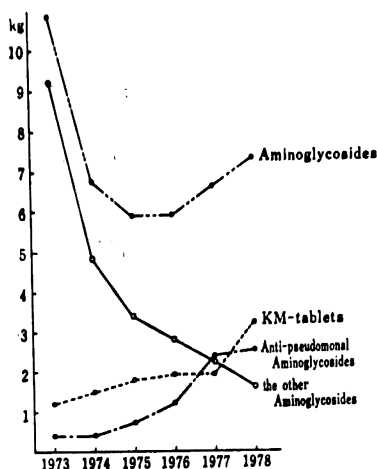
Tetracycline 系抗生剤 (TCs) は 1973 年からは long acting なものの内服剤が主要であり、年間 3~4 kg の使用量であったものが 1975 年 1.1 kg へと減少し、以降ほとんど不変であった。

Macrolide 系抗生剤 (Macrolides, MLs) は Lincomycin (LCM) や Clindamycin (CLDM) を含めて集計したが、これらはアミノ配糖体系抗生剤 (Aminoglycosides, AGs) とよく似た曲線を描き、一時減少し、最近 2 年間は増加傾向であった。

この両者の動きをさらに細分して Fig. 3, 4 に示した。1975 年の MLs の減少は LCM, CLDM による影響が大きく、その後 Erythromycin (EM) を含め、全体の MLs の使用量が増加してきて、1978 年の著明な増加は LCM の使用量の増加によるものであった。

一方、AGs の動きは、Kanamycin (KM) や Streptomycin (SM) の毎年の使用量の減少と、抗緑膿菌製剤 (Gentamicin : GM, Dibekacin : DKB, Amikacin : AKM など) の使用量の増加、および 1978 年における

Fig. 4 Yearly use of antimicrobial agents in Nagasaki Univ. Hosp.



KM 錠剤の使用量の増加、などの要因によって形作られた。

Nalidixic acid (NA), Piromidic acid (PA), Thiamphenicol (TP) などの合剤についてはまとめて表示した (Fig. 2) が、各々でみても確実に減少の一途をたどっていた。

1976 年から使用が開始された Sulfamethoxazole-Triamethoprim (SMX-TMP) は、 1.6×10^4 錠 (1976 年) から 2.8×10^4 錠 (1977 年)、 2.5×10^4 錠 (1978 年) の使用量であった。Flatoridin は、1975 年までは例年 1,500 g 程度の使用量であったが、1977 年以降は 0 となった (Table 1)。

その他のものでは、PCG, Colistin (CL) は毎年ほぼ直線的に下降したが、Polymyxin B (PL-B) は最近漸増の傾向にあった (Table 1)。

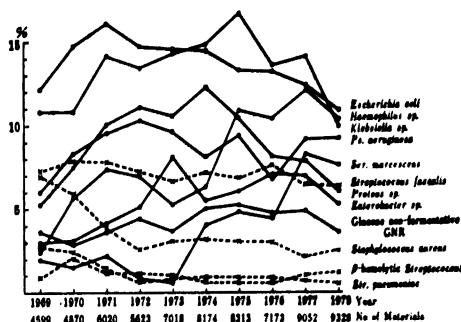
主要 4 剤についての全使用量に占める注射剤の割合を Table 2 に示した。MLs では 20~40% を注射剤が占めていたが 1978 年 LCM の使用量増加に伴ない 55.0%

Table 2 A proportion of injection in yearly use of antibiotics

| | 1973 | 1974 | 1975 | 1976 | 1977 | 1978 |
|-----------------|------|------|------|------|------|------|
| Macrolides | 20.3 | 39.1 | 37.3 | 38.1 | 34.4 | 55.0 |
| Penicillins | 54.6 | 51.8 | 56.5 | 59.9 | 61.5 | 62.6 |
| Cephalosporins | 52.5 | 51.6 | 55.4 | 55.0 | 57.8 | 58.6 |
| Aminoglycosides | 88.9 | 77.6 | 70.2 | 68.4 | 71.1 | 56.5 |

(%)

Fig. 5 Isolation frequency of bacteria from various materials



となった。PCs, CEPsは半数以上が注射剤で使用され、近年その傾向はさらに増加傾向にあり、約60%が注射剤として使用されていた。AGsはKM, SM, GMなど注射剤が主であるので、1973年88.9%を占めたことは当然であったが、近年KM錠剤の使用量の増加を反映し、56.5%と年々注射剤の占める割合が減少した。このことはまたKM, SMの1回使用量のmg数に比し、近年主体をなすGM, DKB, AKMなどの1回使用量が約1/5~1/10ということにもよるものと思われる。

臨床材料からの菌検出頻度：最近10年間におけるあらゆる臨床材料からの菌検出頻度を検体数に対する分離株数の割合(%)で表示した(Fig. 5)。1976年当院の臨床棟が新築移転したことで、この年度の総検体数は7,173件とやや少なかったが、全体的にみると年々増加し、10年間で約2倍の数となった。最近6年間ではHaemophilus属(主としてH. influenzae), Serratia marcescensの検出頻度が急激に増加した。このほかE. coli, Klebsiella aerogenes, Pseudomonas aeruginosa, Proteus, Enterobacterなどのグラム陰性桿菌の検出頻度が高く、Streptococcus faecalis, Staphylococcus aureus, beta-haemolytic streptococci, Streptococcus pneumoniaeの検出頻度は低率で、最近6,7年はほとんど不変であった。本図において、検出菌頻度(%)と検体数を乗じると分離株数が得られるが、Proteus属をのぞけば、ほとんどの菌種が1977年までは増加の傾向にあり、1978年はやや減少傾向を示した。図示しなかったが嫌気性菌の検出株数は、1973年から1976年までは140~150株であったが、1977年320株、1978年400株と上昇した。また、KM錠剤の使用量と関連するものとして、便から

の分離菌は1973年320株から直線的に上昇し、1978年580株であった。

考 察

近年の抗生剤開発の動向はPCsとCEPsおよびAGsにおいてめざましいものがあるが、細菌感染の主体菌が常用抗生剤に抵抗性のグラム陰性桿菌に移り、とくにPs. aeruginosa, S. marcescens, E. coli, Klebsiellaなどが各種臨床材料から高頻度に検出され、さらに宿主条件では患者層の高令化、各種基礎疾患を有する症例の増加などを反映して、低毒性のPCs, CEPsの開発やGM耐性菌の出現にともない、これらに不活化されないAGsの開発に力がそがれるのは当然の傾向であろう。

今回、1大学病院の抗生剤使用量の年次推移を調べたが、これを藤井¹⁾による我国の抗生剤消費量の報告と比較してみると、両者は極めて類似の変動を示すものとやや異なる態度をとるものがみられた。

1973年当院では検出菌の70%以上をグラム陰性桿菌が占め、PCsとCEPsが使用抗生剤の主流をなし、次いでCP, MLs, AGs, TCsの順であった。当時の我国の消費量はCPが180トンと最高で、次いでMLs, TCsの順でPCsおよびCEPsの下位に位置し、その後1975年これらの順序はまったく入れ替り、1976年にPCs, CEPs, MLs, TCs, AGsの順となった。以降PCs, CEPsはさらに増加し、1978年はPCsは298トンと前年(1977年307トン)に比し、軽度減少し、CEPsは202トン(1977年)から283トン(1978年)と増加し、PCsの使用量とほぼ等しくなったことが報告されている^{1,2)}。

当院ではPCsとCEPsはこの全国使用量の動きとは

とんど同様の動きをして、我国総消費量の 1/1,000~1/2,000 量を占めていたが 1978 年は前年度に比し (PCs 158 kg, CEPs 146 kg) 両者ともやや減少した。

PCs のなかで緑膿菌にも抗菌力を有する CBPC, SBPC の占める割合は当院では 35.0~56.8% であった。一方、1977 年における我国の消費量 (307.3 トン) では約 16.2% を占めるにすぎず²⁾、年毎の使用の増加は主として当院ではこれら抗緑膿菌製剤が主な因子であったのに比し、我国全体の消費量はむしろ内服剤を主とした PCs の増加を反映していた。このような現象は AGs においてもみられ、減少の一途であった AGs の使用量が、1977 年から当院において再上昇したのは、抗緑膿菌製剤の使用量の増加に起因していた。我国の生産量では抗緑膿菌性の AGs は毎年著明に増加しているものの、使用頻度に比し、1 回使用量が少ないため全体の減少曲線を上向きにするだけの動きは未だみられていないと解釈される。しかし、近い将来、当院におけるような再上昇の曲線が全国消費量でもみられるものと予想される。

これらの現象の相違は、一般開業医、診療所あるいは比較的規模の大きな病院における感染症に相違があるものもその 1 因と考えられ、後者において緑膿菌をはじめとする難治性グラム陰性桿菌感染症が多くみられることを物語っているものと思われる。さらに、これらは PCs や CEPs の我国の抗生剤消費量と当院におけるその使用量との割合 (約 0.1~0.05%) に比し、TCs の割合 (約 0.04~0.01%) が小さいことから理解されることである。ただし、当院における 1978 年の AGs の上昇は KM 錠剤の使用量の増加による影響が大きく (Fig. 4)、これはまた便からの検出菌の増加に推測される腸管感染症の増加および我国の薬剤再評価による FT の使用中止と密接な関係があるものと思われる。1978 年以降の我国の消費量の変動に興味もたれるところである。

MLs の動きは AGs の動きと類似したパターンをとり、一時減少後再上昇がみられた。1975, 1976 年の MLs の使用量の減少は 1973 年頃から問題にされはじめた LCM および CLDM による偽膜性腸炎^{5,6)}の報告によるもので、我国では稲松、島田⁷⁾が 1976 年はじめて報告した。その後、現在ではその発症機序は腸管内に存在する嫌気性菌のなかの *Clostridium difficile* がこれら

の抗生剤により選択増殖し、その toxin による腸炎であることが判明している^{8,9)}。その後 1977 年、1978 年 LCM および CLDM の使用量は著明に増加したが、これは嫌気性菌の検出頻度の上昇およびこれらの感染症に対する臨床医の認識の向上、CP の使用制限などの条件と無関係ではあり得ないであろう。

1978 年における当院の PCs, CEPs の使用量の減少と、臨床材料からのグラム陰性桿菌の検出頻度、株数の減少は両者に関係があるように思われるが、その理由は明らかにできなかった。この年度における全国の抗生剤消費量の推定でも PCs はやや減少、CEPs も頭打ちの感があった。しかし、現在の抗生剤開発の動向は広範囲の抗菌スペクトルを有し、その抗菌力は AGs のそれに近い CEPs が数多く試験されているので、これらの薬剤が近い将来市販されるようになれば、ますますこの高価な抗生剤の消費量は増加するものと思わろる。

文 献

- 1) 藤井良知: 化学療法剤使用の現況。最新医学 32: 1439~1445, 1977
- 2) 藤井良知: 日本における抗生物質使用の動向——特に最近 5 年間の傾向について——。臨床と研究 56: 1829~1834, 1979
- 3) 藤井良知, 山岡桂子: 一大学病院における抗生剤使用現状調査。Jap. J. Antibiotics 32: 675~684, 1979
- 4) 抗微生物薬略号: Chemotherapy 27 (S-3): 1979
- 5) SCOTT, A. N.; G. I. NICHOLSON & A. R. KERR: Lincomycin as a cause of pseudomembranous colitis. Lancet 1: 1232~1234, 1973
- 6) VITERI, A. N.; P. H. HOWARD & W. P. DYCK: The spectrum of lincomycin-clindamycin colitis. Gastroenterology 66: 1137~1144, 1974
- 7) 稲松孝思, 島田 馨: リンコマイシンによると思われる偽膜性大腸炎の 4 例。Chemotherapy 24: 519~522, 1976
- 8) LARSON, H. E.; A. B. PRICE, P. HONOUR & S. P. BORRIELLO: *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. Lancet 1 (8037): 1063~1066, 1978
- 9) BARTLETT, J. G.; T. W. CHANG, M. GURWITH, S. L. GORBACH & A. B. ONDERDONK: Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. N. Engl. J. Med. 298: 531~534, 1978

ANALYSIS OF THE ANTIBIOTIC CONSUMPTION AT NAGASAKI UNIVERSITY HOSPITAL FROM 1973 THROUGH 1978

ATSUSHI SAITO, YOSHITERU SHIGENO, MASAO NAKATOMI, MASAKI HIROTA,
MASARU NASU and KOHEI HARA

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

TATSUO SHIMIZU

Department of Pharmacy, Nagasaki University School of Medicine

A retrospective survey was performed comparing the annual rate of antimicrobial usage (1973 through 1978) and bacteria isolated from clinical specimens (1969 through 1978) at Nagasaki University Hospital with the annual rate of antimicrobial usage reported for Japan (FUJII R. 1979). Nagasaki University Medical Center has an average daily in-patient and out-patient population of approximately 790 and 640 respectively. A central clinical hospital laboratory processes all specimens obtained from in-patients as well as specimens from out-patients referred to the Medical Center from community hospitals and private physicians.

In 1973, approximately 70% of the bacteria isolated from clinical specimens was gram-negative bacilli belonging to the families *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonadaceae*. During this same time interval, the primary antimicrobial agents used were the penicillins (PCs) and cephalosporins (CEPs) with 100.9 kg and 76.6 kg prescribed respectively. Antimicrobial agents used to a lesser extent included: 20.3 kg of chloramphenicol (CP), 14.1 kg of macrolides (MLs) (primarily lincomycin and clindamycin), 10.8 kg of aminoglycosides (AGs) and 3.2 kg of tetracyclines (TCs).

During the next six years, the use of both PCs and CEPs at Nagasaki University Medical Center increased such that in 1978 these two antimicrobial agents accounted for 88.2% of the antimicrobial agents administered. This was intermediate between the use of these two agents in Japan during 1978 (74.9%) and of Teikyo University Hospital during 1976 (92.0%).

The use of CP and TCs declined during 1973 through 1978 from 20.3 kg to 0.5 kg and 3.2 kg to 1.5 kg respectively. The decline in the use of these two antimicrobial agents was comparable to that which occurred in Japan during this time interval. The annual rate of MLs and AGs use at Nagasaki University Medical Center was different from that reported for Japan. The use of MLs declined from 14.1 kg in 1973 to 8.4 kg 1975 but thereafter gradually increased to 21.1 kg in 1978. The decline in the use of MLs from 1973 to 1975 was due to the recognition of the role of clindamycin in causing pseudomembranous colitis. In 1975, however, CP use was limited by the Japanese government and during this same time there was an increasing awareness of the importance of anaerobic bacteria in infections necessitating the increase use of MLs as substitutes for chloramphenicol therapy.

The use of AGs displayed a similar trend as was seen with MLs: from 1973 to 1976 there was a decrease from 10.8 kg to 5.9 kg which followed by increase in 1978 to 7.3 kg. The decline in the use of AGs was due to an increase in the use of injectable gentamicin, dibekacin, amikacin and tobramycin, all four which display antipseudomonal activity, in place of kanamycin and streptomycin which require five to ten times more agent each dose. On the other hand, when flatoridin was prohibited from clinical use in 1975 there was an increase in the use of oral kanamycin to treat intestinal infections thereby accounting for the increase in the use of AGs from 1975 through 1978.

From 1973 through 1978 there was a decrease in the use of penicillin G, nalidixic acid, piromidic acid and thiamphenicol.