

自治医科大学呼吸器内科病棟における抗生物質の使用状況

—MRSA 感染症以降の抗生物質の使用状況の変化—

朝野 和典^{1)*}・杉山幸比古¹⁾・北村 諭¹⁾・黒須 紀元²⁾

¹⁾自治医科大学呼吸器内科*, ²⁾同 薬剤部

*現:長崎大学医学部第2内科

(平成4年12月16日受付・平成5年1月13日受理)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による院内感染の蔓延は、臨床の現場において感染症に対する意識の変革をもたらした。それによって、抗生物質の使用状況に大きな変化がみられている。そこで自治医科大学呼吸器内科病棟における過去6年間の年度別注射用抗生物質使用状況を調査し、感染症に対する臨床側の意識の変化がどのように反映されているか検討を行った。その結果、第3世代セフェム系抗生物質のみならず、ほとんどすべての系統の抗生物質の使用量の著明な減少を認めた。これらの結果から抗生物質の適正な使用についてさらに十分な検討が必要なものと考えられた。

Key words: 抗生物質使用状況, 経年変移, 呼吸器感染症, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA), 院内感染症

MRSA の蔓延¹⁾は臨床の場において、院内感染症対策の重要性を認識させた。院内感染症対策は2つの観点から行われている。ひとつは環境感染に対する対策であり、これは医療スタッフの手指の消毒、病棟の消毒、MRSA 感染者の隔離などの病院環境の合理的運用整備である。さらにもうひとつは、患者の感染防御能の維持、増強と、抗生剤の適正使用による MRSA の定着および感染症発症の予防である。このような医療者側の MRSA 感染対策は、端的に病棟における抗生物質の使用状況に変化をもたらした。MRSA 感染症に対する認識が実際にどのような変化を臨床の現場にもたらしているかを検討するために、著者らの病棟における注射用抗生物質の使用状況の経年的変化について検討を加えてみた。

その結果、第3世代セフェム系のみならず、抗生物質全体の使用量の著明な減少が確認されたので考察を加え、報告する。

I. 対象と方法

対象

1986年度から1991年度までに自治医科大学呼吸器内科病棟に入院した患者を対象とした。病棟のベット数は49床であり、この期間のべ入院患者数は2,122名であり、そのうち死亡退院は293名であった。

抗生物質の投与の基準

当教室においては、抗生物質の投与はすべて指導医と主治医の判断で行われており、特に基準を定めていない。しかし、治験のため若干の種類の片寄りは起こり得る。

抗生物質の年度別の使用量の検討

それぞれの抗生物質の使用量を1986年度から1991年度まで経年的に集計した。集計は当院薬剤部より注射薬の病棟への出荷、消費量を基に行った。病棟への注射薬の供給は病棟の使用量に応じて補充されており、そのため必ずしもその年度内に投与された量を反映しないが、経年的な集計のため、その誤差は少ないものと考えた。

抗生物質の投与エピソードの検討

1エピソードは、感染症に対し新たな抗生物質が開始もしくは変更、追加された場合であり、抗生剤の併用については複数のエピソードと数えた。

II. 結果

Table 1に1986年度から1991年度における呼吸器内科病棟への年度別のべ入院患者数と、その期間に入院した患者の死亡数を比較した。1年間のべ入院患者数は310人から376人、(353.7±22.9人)であった。死亡者数は40人から57人(48.8±6.2人)であ

* 長崎市坂本町7-1

った。死亡率は11.4%から17.7% (13.9±2.4%) であった。

Fig. 1 にペニシリン系抗生剤の使用量の経年的変化

Table 1. Annual numbers of patients admitted to the pulmonary medicine ward of Jichi Medical School Hospital

	admissions	deaths (%)
1986	363	48 (13.2%)
1987	360	57 (15.8%)
1988	363	47 (12.9%)
1989	310	55 (17.7%)
1990	350	40 (11.4%)
1991	376	46 (12.2%)
Total	2,122	293 (13.8%)

を表した。Piperacillin (PIPC) は1986年度に比べ1991年度には1/3以下に使用量が減少した。その他のペニシリン系抗生物質の減少率はPIPCより大であり、1991年度はペニシリン系全体で1986年度に比べ使用量は1/5に減少している (Fig. 4)。

Fig. 2 に第1, 2世代セフェム系抗生物質の投与量の変化を示した。Cefotiam (CTM) を除き持続的に減少傾向にあり、CTM は一時使用量の増加がみられたが、1991年度には減少へ転じた。これはMRSA に対するCTM と他剤の併用療法の影響であると考えられた。第1, 2世代セフェム系全体でも、ペニシリン系と同様1986年度に比べ1/5の使用量に減少した。(Fig. 4)。

Fig. 3 に第3世代セフェム系抗生物質の経年的推移を示した。Ceftazidime, sulbactam/cefoperazone の使用量が多いが、これもピーク時に比べ1/2から1/3へ減少しており、その他の第3世代セフェムは1986年度に比べ1/8に、1989年度に比べて1/10に減少し

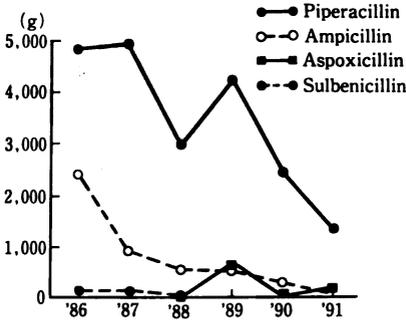


Fig. 1. Annual changes in amount of penicillins utilized.

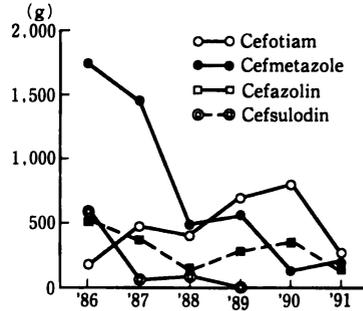


Fig. 2. Annual changes in amounts of 1st and 2nd generation cephalosporins utilized.

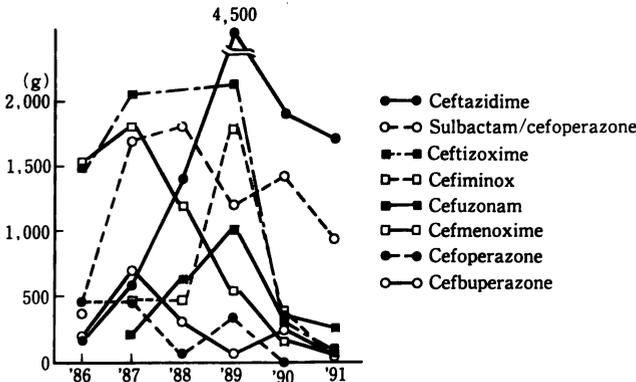


Fig. 3. Annual changes in amounts of 3rd generation cephalosporins utilized.

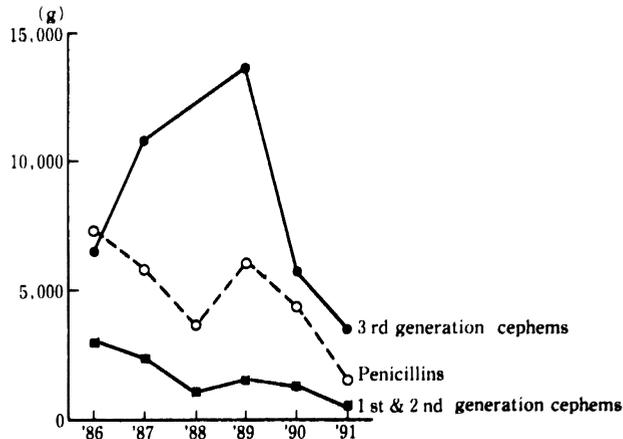


Fig. 4. Annual changes in the total amounts of penicillins and individual generations of cepheids utilized.

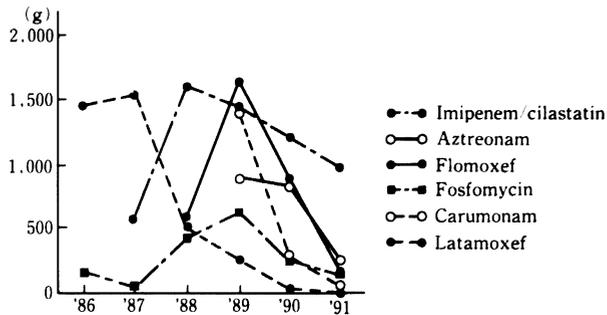


Fig. 5. Annual changes in amounts of other antimicrobial agents utilized.

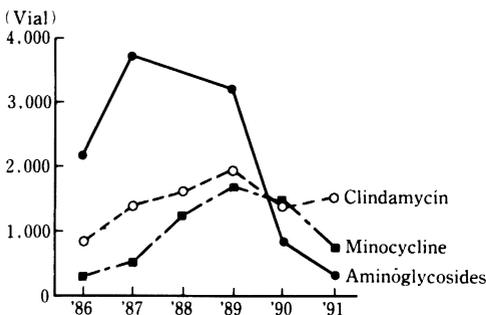


Fig. 6. Annual changes in amounts of clindamycin, minocycline, and aminoglycosides utilized.

た。

Fig. 5 に carbapenem, monobactam, oxacephem, fosfomycin (FOM) の使用状況を表した。いずれも

1990 年度から 1991 年度にかけて減少傾向を示している。

Fig. 6 にアミノグリコシッド系と minocycline (MINO), clindamycin (CLDM) を示した。MINO, CLDM とともに MRSA に有効な場合もあり、その使用量が伸びたが、MINO はアミノグリコシッド同様減少傾向に転じた。CLDM は呼吸器病棟において嫌気性菌感染症の第一選択として使用されているため減少傾向を示さなかった。MRSA の選択が危惧されているアミノグリコシッド系全体で 1987 年度に比べ 1991 年度は 1/12 へ使用量が減少した。

Fig. 7 に抗生物質投与エピソードの頻度を経年的に表した。ペニシリン系と第 3 世代セフェム系抗生物質の投与エピソードは 1/2 以下に減少していたが、第 1, 2 世代セフェムに関しては投与エピソードに変化は見られなかった。

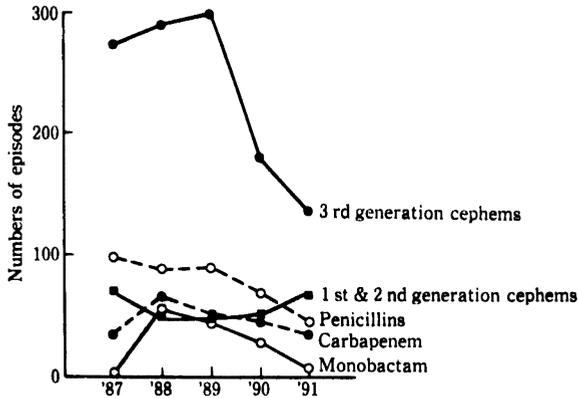


Fig. 7. Annual changes in courses of treatment with the individual antimicrobial agents.

III. 考 察

近年院内感染症に対する意識の高揚から臨床の現場においても、感染症に対しさまざまな認識と対応の変化が見られるようになった。院内環境や手指の消毒、感染症患者の隔離、医療器具の分別使用などがより厳密に行われ、さらに抗生物質の種類、投与量、投与期間のみならず投与開始の判断にも大きな変化が見られるようになってきた。

MRSA 感染症蔓延と抗生物質の使用状況、特に第3世代セフェム系抗生物質の使用頻度の増加とは密接に関係のあることが指摘されていた²⁻⁴⁾。それを契機に第3世代セフェム系抗生物質の使用を控える傾向が見られた。一方で、MRSA 感染症に対する多剤併用療法の有効性が発表され⁵⁻⁸⁾ 著者らの病棟でも imipenem/cilastatin, CTM, FOM, MINO などが1989年前後に一時的に使用量が増加した。しかし、MRSA が分離されても多くの場合単なるコロニゼーションであることが多く、その病原性の確認が必要であると言う認識が成立してから急激な、かつ持続的な抗生物質の使用量の減少が見られている。

MRSA 感染症に対しては現在、喀痰からの分離の場合は、喀痰のグラム染色像、胸部レントゲン所見、炎症反応を検討し、病原性の確認を第一に行い、起炎病原性のあると判断されたものに対してのみ慎重に有効な抗生物質を投与することになっている。そのためほとんどがコロニゼーションと診断され、抗生物質の投与対象とならない。血液からの培養ではカテーテルの抜去と、生体側の栄養状態の改善を第一に行っている⁹⁾。

注射用バンコマイシンの発売も MRSA 感染症に対する抗生物質の減少の原因のひとつと考えられるが、

さきにも述べたごとく抗生物質による治療を要する MRSA 感染症は少なく、著者らの呼吸器内科病棟においては実際にはほとんど投与されていない。

原発性肺癌が常に入院患者の50%を占めている著者らの病棟では、化学療法後の白血球減少に対し G-CSF の投与が行われ始めたことが抗生物質の投与を減少させた可能性もある。それ以上に MRSA 感染症の蔓延以来、感染症に対する考え方、特に抗生物質の予防投与、および長期投与の危険性の認識が抗生物質の投与量、投与期間、投与エピソードの減少をもたらしたものと考えられる。

本論文における検討で、病棟における抗生物質の使用量は多くの抗生物質の系統で1/2から1/10に減少していることが確認された。しかしこれを投与エピソードで評価すると全体で1/2の減少に過ぎなくなる。このことは、1感染エピソードあたりの投与量と投与期間もまた著しく減少、短縮されたことを意味するものと考えられた。

このような抗生物質の投与量および投与エピソードの減少が、入院患者の重症度に影響するか否かを検討するために、年度別ののべ入院患者数と死亡数を比較した。その結果、1989年を除き、抗生物質の使用量と死亡率には一定の傾向は認められなかった。1989年度は死亡率が17.7%と他の年度に比較して高く、また抗生物質の使用量もこの年度にピークとなる抗生物質が多い。このことは重症感染症が多かった結果であるのか、あるいは抗生物質の投与自体が重症感染症の原因となったのか、と言う2つの可能性が考えられ、慎重な解析が必要であると考えられた。

著者らの病棟では、MRSA 感染症の蔓延によって、臨床の現場での抗生物質の適正な使用についての再検

討が行われ、抗生物質使用量の著明な減少をもたらした。このような傾向は、病棟における抗生物質の使用に対するなんらかの基準も、規制も設けることなく、各主治医が自主的に行った医療の結果であり、MRSA がもたらした感染症に対する意識変化の自然な結果であると考えられた。

以上の結果から、主治医の自主的な判断でこのように著明な抗生物質の使用量の減少がもたらされたことは、今後感染症の診断と抗生物質の投与開始基準、さらに抗生物質の種類と投与量、投与期間に対する明確なコンセンサスを築き上げる必要と余地のあることが呈示された。また、このような抗生物質使用量の変化が実際の分離菌におよぼす影響についてもさらに検討を加える必要がある。

謝 辞

抗生物質の投与量についての情報を教授頂いた自治医科大学病院薬剤部大谷幸代氏および看護部金沢千恵子婦長に深謝致します。

文 献

- 1) 島田 肇, 他: セフェムを含む他剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗菌剤に対する感受性。

- Chemotherapy 31: 835~841, 1983
- 2) Ubukata K, et. al.: Occurrence of a β -lactam inducible penicillin-binding protein in methicillin-resistant *Staphylococci*. *Antimicrob. Agent Chemother.* 27: 851~857, 1985
- 3) 紺野昌俊: MRSA 感染症の発症の基盤と感染防止対策。最新医学 44: 2544~2553, 1989
- 4) 山口恵三, 他: MRSA の発生と現代化学療法の実省。日本臨床 50: 923~931, 1992
- 5) Alvare S, et. al.: In vitro activity of fosfomycin alone and in combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 28: 689~690, 1985
- 6) 宇津井幸雄, 他: メチシリン, セフェム耐性ブドウ球菌に対するセフメタゾールの作用。Chemotherapy 32: 43~44, 1984
- 7) 井上松久, 他: MRSA に対する cefazolin または ceftizoxime と imipenem との併用効果について。Chemotherapy 37: 869~877, 1989
- 8) 永武 毅, 他: 多剤耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 性呼吸器感染症の化学療法—Minocycline を中心に—。Chemotherapy 38: 371~380, 1990
- 9) 朝野和典, 他: MRSA 院内感染対策の理想と現状。Infection Control. 1: 352~356, 1993

Annual changes in antibiotic utilization on a respiratory medicine ward of Jichi Medical School Hospital

—The effect of MRSA infection on antibacterial chemotherapy—

Kazunori Tomono¹⁾, Yukihiro Sugiyama¹⁾, Satoshi Kitamura¹⁾
and Toshimoto Korosu²⁾

¹⁾ Department of Pulmonary Medicine, ²⁾ Department of Pharmacy,
Jichi Medical School, Tochigi 329-04, Japan

We reviewed annual changes in the amount of antibiotics utilized on the pulmonary medicine ward of Jichi Medical School Hospital. Total annual antimicrobial agent utilization has decreased markedly over the past two or three years, especially that of the 3rd generation cepheims, penicillins and amino-glycosides. The marked decrease in amount of antibiotics utilized may have been caused by the out-break of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. Newly resistant pathogens were observed soon after introduction of new broad-spectrum agents. It was concluded that it has never been more important to understand the epidemiology of anti-microbial resistance and to enforce the judicious use of antimicrobial agents.