

piscicida がアメリカで問題化していることを報告した。平成11年度の調査においては、*Cyclospora cayetanensis* に類似する新しい原虫種として、エチオピアの猿から高頻度に分離される *C.cercopitheci* sp.n. (1999)、*C.colobi* sp.n. (1999)、*C.papionis* sp.n. (1999) に関する情報が得られた。野生動物の輸出入に関する規制は、種の保存という観点に加えて、新興感染症の伝播に対する対策としても重要である。

必ずしも新興・再興感染症という観点に立たなくても、*Pneumocystis carinii* 肺炎、マラリア、トキソプラズマ症、リーシュマニア症など、原虫性感染症の問題は世界の関心事であり、診断法の確立により症例数の増加が報告されている。しかしながら、原虫性感染症の治療薬となると、極めて限られた薬剤しか承認されていない現状である。マラリアに関しては、キニーネ及びスルファドキシシン・ピリメタミン合剤、カリニ肺炎に関してはスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の注射剤、トリコモナス感染症に関してはチニダゾール及びメトロニダゾール、アメーバ赤痢に関してはエリスロマイシンの適応が可能であるが、それ以外の原虫性感染症の治療薬は承認されていない。国内の河川が *Cryptosporidium* に汚染されており、井戸水からの感染も認められている現状において、治療薬がないことは、集団発生に如何にして対応するかという、危機管理の上でも重要な問題であり、早急に対策を検討すべき課題であると啓発されている。

D. 考察

「新興感染症」及び「再興感染症」の用語は、1995年に米国大統領府の科学技術評議会作業部会の報告で用いられた **Emerging Infectious Diseases** 及び **Re-emerging Infectious Diseases** の和訳であり、国際保健機構WHOも同じ用語を用いているが、正確には、どの時点を境として新興であるのか、また、どの程度の臨床的意義を有する場合に新興感染症として取り上げるべきであるかの定義が伴っておらず、同様に、どの程度の問題を有する場合に、再興感染症として論議の対象とすべきかの判断基準も示されていない。しかしながら、1995年以来、WHOが中心となり、アメリカも重点政策として取り上げて、新興・再興感染症の論議が活発に行われてきている。

本研究においては、「我が国における施設内感染対策等のあり方」という観点に立ち、健康人及び臓器移植・血液透析・肝機能障害・糖尿病・高齢・低体重出生・エイズなどの免疫機能不全状態にある患者にとって、脅威となる新興・再興感染症の病原体をリスト化することを目的として調査を行った。

初年度の平成9年度には、1988年より1997年の10年間にアメリカ抗菌薬・化学療法学会議(ICAAC)にて発表された新興・再興感染症を調査し、それらの現状及び背景を解析した。平成10年度には、調査対象をヨーロッパにも広げて、欧米の学会で論議されている重要性の高い新興・再興感染症を把握することを目的として調査を行った。最終年度の平成11年度には、アメリカ抗菌薬・化学療法学会議及びイギリスで開催された国際化学療法学会を中心として、世界的な新興・再興感染症研究の動向を調査し、国内医

療機関における施設内感染対策等に資する情報を収集した。

(1) 新興・再興感染症の顕在化の背景

1996年6月に米国の国際保健評議会においてゴア副大統領が列挙した、エイズ、腸管出血性大腸菌感染症、ハンタウイルス感染症及びクリプトスポリジウム感染症は、新興感染症と見做すに十分な合意が得られており、同様に列挙された、結核、コレラ、マラリアなども、再興感染症と見做すことに反論は少ないと思われる。然しながら、感染症に対する本来の免疫機能が衰退したエイズ患者から検出される細菌や真菌の全てを、ヒトに病原性があると見做して“新興感染症の病原体”と表現することには、感染症研究者の間で異論も多い状況である。一方、年間に1700万人もの海外渡航者が記録される現状においては、世界の何処かで顕在化した新興感染症が国内に持ち込まれることは避けられず、感染症の臨床的意義は国内外で相違することを併せて考慮すると、新興感染症に関する国外報告には常に留意し、国内的な意義を解析する必要がある。

平成9年度報告書の考察においては、「米国における新興・再興感染症の顕在化の背景」を取り上げ、米国における奇異な感染症の顕在化の要因として、(1) 免疫不全者の急増：エイズ患者及びHIV感染者の総数が100万人台であること；フリーセックス、ホモ、薬物乱用などの易感染状態が醸成されていること；臓器移植が普及していること；透析患者の比率が極端に多いこと；癌・白血病の治療を受けている患者数の多いこと、(2) 医療の及ばない状況：日本では想像し難い貧困層の存在があること；国土の広大さゆえに医療機関から遠隔地に居住している人口の多く初期医療の及ばないケースが多いこと、(3) 世界各地での長期逗留の問題点：世界の戦乱地に派遣する軍隊が存在すること；NGO活動などで劣悪な環境下に長期逗留する機会が多いこと；趣味や冒険の目的で奥地に長期逗留する米国民が多いこと、(4) その他の要因：外洋クルーズにおける腸管感染症の集団発生が頻発していること；森林キャンプにおけるダニ介在感染症の発生の多いこと；野生動物や爬虫類をペットとすることによる感染症が多いこと；退役軍人全国大会などで高齢者が数万～数十万人の規模で集うことがあることなどを取り上げた。

平成10年度研究報告書の考察では、(1) 人畜共通感染症“zoonoses”の重要性、(2) 腸管感染症“food-borne diseases”の重要性を取り上げて、「動物原性感染症」又は「ペットと感染症」に対する啓発と、腸管感染症に対する適切な抗菌薬の選択などについて考察を加えた。さらに、平成9年度に考察した、「新興感染症病原体への対応」としての新しい抗菌薬の開発の必要性を再考察して、特に原虫による感染症を対象とする新薬の研究開発に力が注がれるべきであることを論じた。

(2) 新興・再興感染症に対する新しい薬剤の開発状況

平成11年度には、「新興・再興感染症」に対して有効性が期待できる新しい薬剤の開発状況を調査した。細菌性新興感染症に対しては、第5表に示すように、従来のセフェム

第5表 現在開発中の細菌に対する特徴ある抗菌薬

抗菌薬名	系 統	特 徴
[β-ラクタム系]		
MC-02,479	注射用セフェム	MRSA、その他の耐性グラム陽性球菌に有効
Ro 63-9141	注射用セフェム	MRSA に有効
ME1209	注射用セフェム	MRSA、緑膿菌の双方に有効
J-111,225	注射用カルバペネム	MRSA、緑膿菌の双方に有効
E1010	注射用カルバペネム	MRSA、緑膿菌の双方に有効
S-4661	注射用カルバペネム	緑膿菌に有効
L-084	経口用カルバペネム	PRSP、インフルエンザ菌に有効
CS-834	経口用カルバペネム	PRSP、インフルエンザ菌に有効
[マクロライド系]		
Telithromycin	ケトライド	PRSP、その他の耐性グラム陽性球菌に有効
ABT-773	ケトライド	PRSP、その他の耐性グラム陽性球菌に有効
CP-544,372	マクロライド	PRSP、その他の耐性グラム陽性球菌に有効
[他の系の抗生物質]		
BI397	グリコペプチド	MRSA、VRE に有効
LY333328	グリコペプチド	MRSA、VRE に有効
Daptomycin	リポペプチド	MRSA、VRE に有効
GAR-936	グリシルサイクリン	MRSA に有効
Ziracin	エベルニノマイシン	MRSA、PRSP、VRE に有効
Synercid	ストレプトグラミン	MRSA、VRE に有効
[合成抗菌薬]		
DC-756	フルオロキノロン	グラム陽性菌・グラム陰性菌に有効
T-3811	フルオロキノロン	グラム陽性菌・グラム陰性菌に有効
S-34109	フルオロキノロン	グラム陽性菌・グラム陰性菌に有効
HSR-903	フルオロキノロン	グラム陽性菌・グラム陰性菌に有効
Moxifloxacin	フルオロキノロン	グラム陽性菌・グラム陰性菌に有効
Sitafloxacin	フルオロキノロン	グラム陽性菌・グラム陰性菌に有効
Gemifloxacin	フルオロキノロン	グラム陽性菌・グラム陰性菌に有効
Linezolid	オキサゾリジノン	MRSA、VRE に有効

系・カルバペネム系抗生物質やフルオロキノロン系抗菌薬のような、グラム陽性菌からグラム陰性菌までの広範囲なスペクトルを有する「広域抗菌薬」以外に、極めて限られた菌種に対してのみ特異的で強い抗菌力を示す「狭域抗菌薬」の開発が活発であることが認められる。果たして、そのような「狭域抗菌薬」が「新興・再興感染症」に対して有効性を示すか否かは、実際に検討されておらず予測はできないが、非定型抗酸菌感染症などに対しては、ある程度の期待が寄せられている。

真菌感染症に対する新しい薬剤の開発はかなり活発であり、第6表に示すように、期待できる物質が多い。天然の抗生物質であるエキノカンジン系物質を化学的に修飾して、既存のアムホテリシンBに勝るとも劣らないと評価されている物質もあり、やはり天然のソルダリンを化学的に修飾した幾つかの誘導体は、新しい作用機序を有する抗真菌薬として期待されている。従来のアゾール系の抗真菌薬は、酵母状真菌には有効でありながら、糸状真菌には十分な有効性が期待できなかった。現在開発中の数品目のアゾール系抗真菌薬は、糸状真菌に対して優れた活性を有しており、第2表に挙げられている「新興・再興真菌症」に対する検討も行われつつある。

ウイルス感染症に関しては、エイズ研究が強力に推進されたことにより、エイズに付随する各種のウイルス性疾患に対する対応が進展している。既に国内でも、第7表に示すように、エイズに対する薬剤が14品目（逆転写酵素阻害剤9品目、蛋白分解酵素阻害剤5品目）、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス及びインフルエンザウイルスに対する薬剤が、それぞれ2品目ずつ承認されているが、発癌性の知られているパピローマ、エプシュタイン・バー、B型肝炎ウイルスに対する薬剤は承認されておらず、また、近年増加傾向にあるC型肝炎ウイルスに対する薬剤も承認されていない状況である。

しかしながら、アメリカのICAACでは、毎年、多数の抗ウイルス薬候補品目が発表されており、その作用機序は核酸合成阻害、特異的な酵素阻害剤、サイトカインなど多岐にわたっていて、ウイルス感染症に対する攻略法も確立されつつあるように思われる。更に、ワクチンなどのアプローチも可能であると考えられており、将来的には対応できるものと考えられる。ただし、「感染症新法」で最も重篤な1類に区分されているエボラ、クリミア・コンゴ、マールブルグなどの出血熱ウイルスに関しては、現在のところ、製薬企業の研究室で取り扱うことは出来ず、基礎医学領域の今後の研究成果により、ウイルス粒子ではなく遺伝子レベルで取り扱うことが出来るようになるまでは、有効な薬剤の開発研究には着手不可能であると思われ、21世紀に残された大きな課題であると考えられる。

原虫性の感染症に対しては新薬の研究開発は遅々としており、十分な体制が築かれているとは言い難い。世界で年間に200万人余りが死亡しているマラリアにおいては、既存の抗マラリア薬に対する耐性原虫が増加しており、十分な治療効果が期待できる薬がない状況である。原虫は、真菌と同様に真核細胞の病原体であり、核酸合成や蛋白合成は本質的には宿主であるヒトと類似の様式であるので、抗原虫薬の選択毒性は低いものとなる可能性が高い。抗細菌薬の研究開発においては世界の主導的な地位にある日本では、真菌と

第6表 開発中の特徴ある抗真菌薬

抗真菌薬名	系 統	特 徴
LY303366	エキノカンジン	アゾール耐性カンジダに有効
MK991	エキノカンジン	アスペルギルスなど糸状真菌にも有効
FK463	エキノカンジン	糸状真菌にアムホテリシンBと同程度の活性
Voriconazole	トリアゾール	アスペルギルスなど糸状真菌にも有効
BMS-207147	トリアゾール	アスペルギルスなど糸状真菌にも有効
Posaconazole	トリアゾール	アスペルギルスなど糸状真菌にも有効
GM193663 その他	ソルダリン	真菌蛋白合成のEF-2を阻害

第7表 国内で承認されている抗ウイルス薬

抗ウイルス薬名	系 統・作 用	対象ウイルス
ジドブジン	ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤	ヒト免疫不全ウイルス
ジダノシン	ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤	ヒト免疫不全ウイルス
ザルシタピン	ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤	ヒト免疫不全ウイルス
ザニルブジン	ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤	ヒト免疫不全ウイルス
ラミブジン	ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤	ヒト免疫不全ウイルス
硫酸アバカビル	ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤	ヒト免疫不全ウイルス
エファビレンツ	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤	ヒト免疫不全ウイルス
ネビラピン	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤	ヒト免疫不全ウイルス
メシル酸デラビルジン	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤	ヒト免疫不全ウイルス
硫酸インジナビル	プロテアーゼ阻害剤	ヒト免疫不全ウイルス
メシル酸サキナビル	プロテアーゼ阻害剤	ヒト免疫不全ウイルス
リトナビル	プロテアーゼ阻害剤	ヒト免疫不全ウイルス
アンブレナビル	プロテアーゼ阻害剤	ヒト免疫不全ウイルス
メシル酸ネルフィナビル	プロテアーゼ阻害剤	ヒト免疫不全ウイルス
アシクロビル	チミジンキナーゼ阻害	単純ヘルペスウイルス
ビダラビン	DNAポリメラーゼ阻害	単純ヘルペスウイルス
ガンシクロビル	DNAポリメラーゼ阻害	サイトメガロウイルス
ホスカルネットナトリウム	DNAポリメラーゼ阻害	サイトメガロウイルス
塩酸アマンタジン	脱殻阻害 (A型のみ)	インフルエンザウイルス
ザナミビル	ノイラミニダーゼ阻害 (A型・B型)	インフルエンザウイルス

原虫による感染症が深刻化していない状況にあり、症例数の少ないこともあって、新薬開発の対象とされにくい状況ではあるが、新興・再興感染症を世界規模で考察するならば、日本においても、原虫による感染症を対象とする新薬の研究開発に力が注がれるべきであると考えられる。

(3) 院内感染防止対策の重要性

新興感染症の病原体が、一度、免疫不全患者に定着し発症した場合には、患者個体に対する化学療法を考慮することとなる。患者個体への対応で完結する場合には問題はないが、その病原体が院内環境に持続的に存在することとなれば問題は深刻化する。感染の成立した患者に対する対応とは別に、当該患者の嘔吐・排泄物や呼気・滲出液などの感染源を如何に遮断するかへの対応に迫られることとなるからである。

本来は感染力の弱い病原体であっても、一度、定着し発症した場合には、その感染力が増強されることが知られており、動物実験においても確認されている事実である。人間を宿主とするパッセージが行われた状態であると考えられるならば、新興感染症が何かを介して伝播することに対処せねばならない。細菌・真菌・ウイルス・原虫など病原体の性質を問わない院内感染予防策が必要であると考えられる。

上述したように、新興感染症及び再興感染症に対しては、起炎微生物が検出・同定されれば、既存の抗感染薬を用いて、ある程度までの対応は可能であり、現在開発が進められている新薬の有効性にも期待は出来る。しかしながら、抗感染薬の使用は「最後の切り札」と考えるべきであり、「感染には即座に抗感染薬の投与」という短絡的な対応は、厳に慎むべきである。本厚生科学研究事業報告書の他章に記述されているように、特定の抗菌薬の集中的な使用により耐性菌は容易に顕在化するものであり、一度、院内感染として耐性菌が定着するならば、その対応に苦慮することは、国内外の MRSA 蔓延の問題で経験したことである。酵母状真菌である *Candida albicans* のアゾール系抗真菌薬耐性が報告されており、エイズウイルスや単純ヘルペスウイルスの耐性化も深刻な問題である。マラリア原虫のクロロキン耐性化も確実に進んでいるとの報告がある。

新興感染症、再興感染症のいずれであっても、そこには病原微生物が存在しており、免疫力の低下した宿主が近辺に居るならば、伝播する可能性は、常に高いと考えなければならない。感染経路を遮断すること、感染経路の途上に存在する病原微生物を死滅させることが、感染が成立して発症した患者に対する抗感染薬療法よりも、遥かに効果的であり重要であることを啓発する必要があると考える。

本分担研究で明らかにした、新たな病原体と再興してきた病原体に対して、緻密で完全な院内感染防止策が講じられることが望まれる。

平成11年度厚生科学研究費補助金

【新興・再興感染症研究事業】

「我が国における施設内感染等のあり方に関する研究」

分担研究：我が国における抗菌薬の使用の状況

日本抗生物質学術協議会 八木澤 守正

抗生物質医薬品が国家検定の対象品目であった1977年には、ペニシリン系などの主要な経口剤39品目の合計で585トン、主要な注射剤25品目の合計で125トンが生産されていたことが記録されている。その後、国家検定が廃止され、正確な生産量・使用量を把握する資料は存在していないが、アンケート調査などにより1987年の推定生産量は主要な経口剤24品目の合計で722トン、注射剤22品目の合計で181トンであることが把握されている。1997年の使用量を推定したところ、主要な経口剤27品目の合計で439トン、注射剤22品目の合計で114トンであり、経口剤・注射剤いずれもが1987年をピークとして、近年は減少していることが認められた。

そのような減少傾向の要因としては、(1)抗菌力が増強された新薬は常用量が少ないこと、(2)一時期の急速な新薬開発による抗菌薬使用量の上昇が沈静化したこと、(3)抗菌薬の適正使用に関する啓発が浸透したことなどが考えられる。

また、使用量から推定した年間対象患者数を比較検討すると、従来の注射剤による治療から経口剤による治療へのシフトが認められる。その要因としては、注射剤の対象であった慢性感染症の起炎菌に有効な経口剤が臨床に導入されたことなどが考えられる。

抗菌薬の使用状況を10年単位で概観すると、その内容は大きく変化しており、抗菌薬の適正使用には、個別の抗菌薬の系統・投与経路・常用量などを詳細に区別して考察する必要がある。耐性菌顕在化の防止の論議では、ややもすると、抗菌薬の総量規制的な論議が主流となり、適切な抗菌薬を真に必要な患者に対して適正投与すべきであるという、重要な論点が忘れられがちである。

A. 研究目的

本研究の対象とされる抗菌薬は、抗生物質医薬品及び合成化学療法剤を包含するが、抗菌薬は他の医薬品と異なり、その製造・輸入承認は対象とする病原菌（有効菌種）と感染症（適応疾患）の2つの条件による臨床使用上の限定がある。

対象とされる有効菌種は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、マイコプラズマ、クラミジア、リケッチアなど多岐にわたり、現状では20グループの59属74菌種が挙げられている。適応疾患は、全身感染症、髄膜炎、浅在性化膿性疾患、外科・整形外科領域感染症、腹膜炎、呼吸器感染症、百日咳、猩紅熱、尿路感染症、性行為感染症、肝・胆道感染症、感染性腸炎、産婦人科領域感染症、眼科領域感染症、耳鼻科領域感染症、歯科口腔外科領域感染症及び結核など80余りの疾患が挙げられている。

すなわち、抗菌薬の対象とされる感染症の種類は多様であり、罹患する患者も老若男女の別なく多様であるため、処方する診療科はほぼ全科にわたり、外来・入院のいずれにおいても処方されることから、経口、注射、外用のいずれの剤型も存在している。

さらに、抗菌薬の対象とされる感染症は、数年間という非常に短い時日のうちに大きな変貌を遂げることが経験的に知られており、その変貌の要因としては、生活環境の変化、医療技術の進展、使用される抗菌薬の変遷などが挙げられており、特に、病原菌の耐性化と対象患者の高齢化が大きな要因であるとされている。そのような多様性を有する抗菌薬の臨床使用状況を、一概に論じることは誤解を招きやすく、抗菌薬の系統、有効菌種、適応疾患を明確に区別して、実状に則した論議がなされなければならない。

平成9年度の本研究においては、昭和52年（1977年）からの20年間にわたる、我が国における抗菌薬使用状況の推移を調査して、その主要な品目がペニシリン系からセフェム系及びフルオロキノロン系へと質的な変化があり、抗菌力の強化による1日投与量の減量に伴う量的な変化があり、更に、1日3～4回の投与から1日2回の投与への変化が認められることを報告した。

平成10年度の本研究においては、1992年から1997年の6年間の推移を、より詳細に検討することにより、従来の注射剤による治療から経口剤による治療への変化が著しいこと、処方される抗菌薬は臨床的に切れ味のよいものへと移行していること、抗菌力を増強し副作用を軽減する目的での併用療法が定着化してきていることなどが明らかにされた。

本年度は、本研究の最終年度であるので、前2年度のデータに加えて、入手可能な範囲の最新データ（1998年）に基づいて、抗菌薬の系統、投与経路別に使用状況を解析し、1990年代の抗菌薬使用状況の推移を概観することとした。

B. 研究方法

1. 調査対象

平成9年度・10年度と同様に、製薬企業が株主総会において公表する資料から、抗菌薬の品目毎の年間売上高を抽出して、薬価基準に記載されている汎用性の高い包装単位価格からg換算した金額に基づいて、市販数量すなわち使用量を推定した。

抗菌薬は、系統により、その投与量が異なる。例えばアミノグリコシド系注射剤では10mgを単位とするのに比して、セフェム系注射剤では1gを単位とする。それゆえ、上記の換算から推定される使用量を単純に比較するだけでは、臨床における抗菌薬の使用状況を正確に反映させることはできず、抗菌薬毎に規定されている1日常用量に基づいて算出した年間対象患者数を用いて抗菌薬間の比較検討を行うこととした。

2. 調査方法

抗菌薬の品目毎の年間売上高を、汎用性の高い剤型・包装の単位薬価で除すると、大凡の市販数量が算出される。また、得られた市販数量を1日常用量で除すると、当該抗菌薬が投与された延べ日数が算出され、平均投与日数を仮定するならば、対象患者数が算出される。抗菌薬投与の実状から推測して、平均投与日数は10日として良いと考えられる。

【抗菌薬の市販数量及び年間対象患者数の推定】

- 市販数量 = 年間売上高 ÷ 単位薬価 ①
投与日数 = 市販数量 ÷ 1日常用量 ②
対象患者数 = 延べ投与日数 ÷ 平均投与日数 (10日) ③

C. 研究経過

1. 経口抗菌薬使用状況の推移

(1) β-ラクタム系抗生物質 [第1表]

セフェム系経口剤の使用量は、1992年の200トンから1998年の165トンへと約17%の減少が認められ、特に、セファクロルなどのいわゆる第1世代セフェム系は130トンから57トンへと56%もの著しい減少が認められる。第2世代のセフロキシムアキシチル及びセフォチアムヘキシチルの合計も24トンから14トンへと著しい減少が認められる。

一方、セフィキシム以後、直近のセフカペンまでの7品目を含む、いわゆる第3世代は、品目毎の動きはあるものの、1992年の46トンから1998年の95トンへと倍増しており、明かな世代交代が認められている。

セフェム系経口剤の対象患者数は、この6年間は約3200～3300万人であり、ほぼ一定である。すなわち、セフェム系経口剤は、対象患者数はほぼ一定でありながら、投与量が多い第1世代から投与量が少ない第3世代へと切り替えが行われてきたことが読み取れる使用状況の推移である。

ペニシリン系経口剤は、1970年代の約200トン、1980年代の約100トンから、1990年代には50トン以下にまで使用量が減少しており、1992年には33トン程度であった。その後、1997年まではβ-ラクタマーゼ阻害剤を配合又は結合させた品目の有用性が注目され、使用量及び対象患者数は1994年の約37トンピークとして、ほぼ横這いの状況であったが、薬価の切り下げなどの影響で、1998年には7.5トンにまで急速に減少している。

これらセフェム系及びペニシリン系経口剤を合算して考察するならば、その使用量は約220～230トンで、6年間ほぼ一定であったものが、1998年には急速に173トンにまで減少したが、対象患者数は約3600～3900万人の範囲であり、大きな変化は認められないこととなる。後に述べるように、この対象患者数は、経口抗菌薬の対象患者総数約6600～7600万人の、ほぼ半数に相当するものであり、β-ラクタム系は経口抗菌薬の絶対的な主流であることが明らかである。

(2) マクロライド系・その他の系の抗生物質 [第2表]

マクロライド系の使用量は、1992年の約62トンから1998年の約128トンへと倍増している。その主な要因は、「マクロライドの新作用」と言われる、抗菌活性以外の臨床的に好ましい作用を期待するものであり、特に、高齢者における慢性気道感染症の急性増悪を抑えるという点では、患者のQOLの改善として意義深い、耐性菌の顕在化や抗菌薬の適正使用という観点からは論議の多いところである。

1980年代には殆ど使用される機会がなくなっていたエリスロマイシンが再び汎用さ

第1表 1990年代の抗菌薬使用状況の推移：経口剤（1）

抗菌薬名称	1992年推定市場		1994年推定市場		1997年推定市場		1998年推定市場	
	重量(トン)	対象患者(万人)	重量(トン)	対象患者(万人)	重量(トン)	対象患者(万人)	重量(トン)	対象患者(万人)
セフアレキシシ	11.95	119.5	10.82	108.2	9.62	96.2	7.73	77.3
セフアクロル	88.83	1,184.4	65.57	874.3	51.21	682.7	40.94	545.9
セフロキシサジン	15.96	212.8	10.94	145.9	14.04	187.2	8.43	112.4
セフトロキシシ	12.91	172.1	14.71	196.1	8.06	107.5
セフロキシム アキセサル	12.01	160.1	8.09	107.9	13.48	179.7	8.75	116.7
セフトリアム ヘキセサル	12.25	204.2	8.88	148.0	6.51	108.5	4.76	79.3
セフイキシム	8.07	403.5	7.40	370.0	9.47	473.3	9.11	455.5
セフトラム ピボキシシ	12.77	212.8	8.47	141.2	14.75	245.8	11.81	196.8
セフトロキシム プロキシサル	11.83	295.8	10.50	262.5	14.94	373.4	13.48	337.0
セフジニル	13.50	450.0	21.38	712.7	24.39	813.0	26.99	899.7
セフエタメト ピボキシシ	3.95	39.5
セフジトレン ピボキシシ	10.87	181.2	11.67	194.5	12.72	212.0
セフカペン ピボキシシ	9.99	222.0	21.19	470.9
セフェム系小計	200.08	3,415.2	181.58	3,287.5	188.13	3,683.8	165.91	3,503.5
レナンピシリン	6.21	62.1	6.21	62.1
クラブラン酸/アモキシシリン	3.40	22.7	10.33	68.9	14.85	99.0
スルタミシリン	23.39	207.9	20.37	181.1	16.50	146.7	7.50	66.7
ペニシリン系小計	33.00	292.7	36.91	312.1	31.35	245.7	7.50	66.7
β-ラクタム系小計	233.08	3,707.9	218.49	3,599.6	219.48	3,929.5	173.41	3,570.2

れるようになり、さらに、ニューマクロライドと呼ばれクラリスロマイシンの使用量が極端に多い。対象患者数も、1992年の約1200万人から1997年には約1800万人へと50%程度の増加が認められ、1998年にはさらに2360万人となり、30%の増加が認められている。興味深いことに、必ずしも「マクロライドの新作用」を発揮するとは考えられてはいない、ジョサマイシンなどの16員環マクロライド系の使用量も増加しているが、その臨床的な意義は不明である。

その他の系の抗生物質として、ミノサイクリン及びホスホマイシンは、単独又はβ-ラクタム系などとの併用により、かなりの使用量が認められている。1990年代半ばには使用量は一時的に減少していたが、併用における投与順序や評価法などの理論的な裏付けが進み、再び60トン以上の使用量となっている。併用の目的は、複数菌感染への対応、抗菌薬の強化、副作用の軽減などが考えられる。対象患者数は、1998年に約640万人と推定され、β-ラクタム系の約18%、マクロライド系の約27%に相当する。

(3) フルオロキノロン系抗菌薬 [第2表]

1980年代半ばに登場したフルオロキノロン系抗菌薬は、広範な抗菌スペクトルと強い抗菌力が評価され、短時日のうちに、経口抗菌薬の重要な一部分を担うようになった。

1990年代に入り、抗菌活性上の弱点が改善され、体内動態及び副作用に関しても改良型が開発されたことに伴い、臨床上的位置付けが確定した一群の医薬品である。

常用量の少ない新薬の導入に伴い、使用量は1992年の約66トンから、1997年の約53トンへと20%程度の減少が認められたが、対象患者数は約1100万人から約1200万人へと9%程度の増加が認められた。しかしながら、1998年には、フルオロキノロン系抗菌薬全品目の使用量の減少が認められ、その合計使用量は約23%減少して約41トンとなり、対象患者数も約970万人であった。上述したように、β-ラクタム系が経口抗菌薬の対象患者総数の約半数に処方されているのに対して、フルオロキノロン系抗菌薬は、約13%に処方されていることとなる。

フルオロキノロン系抗菌薬は、小児への適応が制限されるという弱点を有しながらも、腸管感染症や尿路感染症においては第1選択薬として汎用性が高く、さらに、インフルエンザ菌に極めて優れた抗菌活性を有することから、高齢者における慢性気道感染症の急性増悪を抑えるという、臨床上的QOL改善の面で有用性が高い。一方、副作用は多様であり、比較的頻度の高い中枢神経系の軽微な症状から、頻度は0.01%以下の極めて稀な発現でありながらも、心機能や肝機能に対する障害などが報告されており、各種の慢性疾患治療薬との相互作用も複雑である。慢性疾患を基礎に有することが多い高齢者への投与には格別の配慮が必要であり、その辺りの事情が、対象患者数の減少の一因であるかも知れない。

(4) 経口抗菌薬全般

β-ラクタム系16品目、その他の抗菌薬17品目、合わせて33品目の使用量の推移をみると、1992年の415トンから、1994年には406トンへ減少し、1997年には再び増加して439トンのピークに達し、1998年には407トンへと再び減少している。その推移の幅は、417トンを平均として±4%程度の増減幅であり、使用量が増加している傾向は認められない。

第2表 1990年代の抗菌薬使用状況の推移：経口剤（2）

抗菌薬名称	1992年推定市場		1994年推定市場		1997年推定市場		1998年推定市場	
	重量 (トン)	対象患者 (万人)	重量 (トン)	対象患者 (万人)	重量 (トン)	対象患者 (万人)	重量 (トン)	対象患者 (万人)
エリスロマイシン	13.61	113.4	17.86	148.8	15.63	130.3
ジヨサマイシン	19.23	160.3	33.33	277.8	28.37	236.4	30.16	251.3
酢酸ミデカマイシン	9.84	164.0	7.22	120.3	7.05	117.6	8.93	148.8
ロキタマイシン	5.29	88.2	7.31	121.8	6.35	105.8	5.14	85.7
ロキシロマイシン	7.43	247.7	5.54	184.7	5.17	172.2	5.00	166.7
クラリスロマイシン	20.15	503.8	22.73	568.3	40.98	1,024.6	63.06	1,576.5
マクロライド系小計	61.94	1,164.0	89.74	1,386.3	105.78	1,805.4	127.92	2,359.3
ミノサイクリン	10.66	533.0	6.30	315.0	10.64	531.9	9.09	454.5
ホスホマイシン	43.67	145.6	38.60	128.7	50.76	169.2	56.18	187.3
TC・FOM小計	54.33	678.6	44.90	443.7	61.40	701.1	65.27	641.8
ノルフロキサシン	14.60	182.5	6.04	75.5	5.94	74.2	3.87	48.4
オフロキサシン	19.50	325.0	8.23	137.2	5.45	90.9	4.10	68.3
エノキサシン	5.09	84.8	1.64	27.3
シプロフロキサシン	8.49	141.5	7.53	125.5	8.91	148.5	7.51	125.2
トスフロキサシン	13.62	302.7	9.33	207.3	9.08	201.9	6.73	149.6
ロメフロキサシン	4.40	73.3	4.14	69.0	4.92	82.0	2.48	41.3
スパルフロキサシン	2.49	83.0	1.88	62.7	1.23	41.0
フレキサシン	1.33	44.3	0.83	27.5	0.55	18.3
レボフロキサシン	12.30	410.0	16.78	526.0	14.34	478.0
フルオロキノロン系小計	65.70	1,109.8	53.03	1,179.1	52.79	1,213.7	40.81	970.1
非β-ラクタム系抗菌薬小計	181.97	2,952.4	187.67	3,009.1	219.97	3,720.2	234.00	3,971.2
経口抗菌薬合計	415.05	6,660.3	406.16	6,608.7	439.45	7,649.7	407.41	7,541.4

しかしながら、対象患者数は1992年の6660万人が1998年には7541万人へと約14%の増加であり、使用量が一定であることを考慮すると、経口剤全般に、常用量の少ない新薬への切り替えが進んでいると判断することができる。

対象患者数の増加の要因としては、当然のことながら高齢化に伴う感染症の増加を考えなければならないが、それ以外の重要な要因として、従来は注射剤の適応であったような感染症が経口剤による治療で対応が可能となったという、化学療法の進歩を考慮する必要がある。入院及び注射剤による治療に代えて、外来及び経口剤による治療という方向転換は、医療費の節減、院内感染の抑制、患者の精神的・肉体的・経済的負担の軽減など、全ての観点において好ましいものと考えられている。

2. 注射用抗菌薬使用状況の推移

(1) セフェム系抗生物質 [第3表]

セフェム系注射剤の使用量は、1992年の85トンから1998年の73トンへと、約14%程度の減少が認められている。その内訳をみると、セファゾリン、セフォチアム及びセフメタゾールの、いわゆる第1世代・第2世代セフェム系は、1997年までは合計で約35～38トンからで用量が一定していたが、1998年には約31トンに減少していた。いわゆる第3世代と呼ばれるセフォタキシム、セフォペラゾン、セフゾナム、ラタモキシセフ、セフピミゾール、セフペラゾン、セフォジジムなどでは、既に製造を中止した品目もあり、その使用量は、約28トンから約16トン程度に減少している。一方、いわゆる第4世代と呼ばれるセフピロム、セフェピム、セフォゾプランなどの使用量は約10トンに達している。スルバクタム/セフォペラゾンやフロモキシセフなどのように、年次により増減幅の大きい品目も認められるが、全般的に見るならば、第3世代から第4世代への切り替えに伴う変化があるように見受けられる。

MRSAの蔓延に伴い、国立病院を中心としていわゆる第3世代セフェム系注射剤の使用が制限され、1994年頃の使用量は、総量で68トン程度にまで減少していたが、高齢患者における呼吸器感染症など、やはり第1世代・第2世代では対応できない日和見感染の問題が残り、フロモキシセフ及びいわゆる第4世代セフェム系の使用量が増加している。

対象患者数では、第1世代・第2世代が1997年までは約260万人で一定であったのが、1998年には218万人まで減少したのに比して、第3世代・フロモキシセフ・第4世代の対象患者数は1992年の約233万人が1994年には約163万人に減少し、再び1997年には約186万人に増加し、さらに、1998年には258万人にまで増加している。

(2) ペニシリン系・その他β-ラクタム系抗生物質 [第4表]

ピペラシリンは、1970年代半ばよりペニシリン系の標準薬として汎用されてきており、1990年代末を迎える現在でも13トン程度の使用量が認められる。しかしながら、β-ラクタマーゼ配合剤を含めて、ペニシリン系全体では1970年代後半の約50トンが1998年には約19トンであり、使用量は著しく減少している。

ペニシリン系はセフェム系に比して常用量が多いので、対象患者数は少なく、1992年は約66万人であったが、1998年には約42万人に減少している。

第3表 1990年代の抗菌薬使用状況の推移：注射剤（1）

抗菌薬名称	1992年推定市場		1994年推定市場		1997年推定市場		1998年推定市場	
	重量 (トン)	対象患者 (万人)	重量 (トン)	対象患者 (万人)	重量 (トン)	対象患者 (万人)	重量 (トン)	対象患者 (万人)
セフトリオキサム	14.18	141.8	15.08	150.8	14.56	145.6	12.86	128.6
セフトリアキソン	15.78	78.9	14.42	72.1	17.77	88.9	12.16	60.8
セフトロキソン	8.41	42.1	6.01	30.1	5.32	26.6	5.68	28.4
セフトロキサム	1.18	5.9
セフトロキサム	1.18	5.9
セフトロキサム	2.06	10.3	1.88	9.4
セフトロキサム	5.71	28.6	4.44	22.2	4.57	22.9	4.78	23.9
セフトロキサム	5.12	25.6
スルバクタム/セフトロキサム	6.34	31.7	5.66	28.3	5.34	26.7	9.36	93.6
ラタモキサム	2.46	12.3	1.07	5.4	0.44	2.2
セフトロキサム	2.27	11.4	1.93	9.7	2.46	12.3	2.65	13.3
セフトロキサム	0.91	4.6
セフトロキサム	4.02	20.1	3.95	19.8	1.85	9.3	1.07	5.4
セフトロキサム	2.96	14.8
セフトロキサム	1.87	9.4	1.08	5.4	1.02	5.1
フロキサロン	12.58	62.9	8.79	44.0	10.10	50.5	10.45	52.3
セフトロキサム	5.54	27.7	3.93	19.6	4.11	20.6
セフトロキサム	2.98	14.9	3.25	16.3
セフトロキサム	3.80	19.0	3.26	16.3
セフトロキサム系小計	84.97	496.0	67.97	415.5	74.74	446.6	72.97	476.2

モノバクタム系も、その特異的な抗菌スペクトルが好まれ専門家には重用されたが、最近の第4世代セフェム系やカルバペネム系に抑えられ、使用量は激減しており、年間売上金額も公表されていない。

1980年代後半にカルバペネム系が登場し、切れ味の良い切り札的な抗菌薬として汎用されてきている。常用量が少ないので、使用量は1992年から1998年まで約4～6トンと変化幅は小さいが、対象患者数は40～65万人程度であり、セフェム系全体の1割程度に達している。

これらペニシリン系・その他β-ラクタム系と上述のセフェム系を合わせた、全β-ラクタム系注射剤の推移をみると、使用量は1992年の約118トンが1994年には約92トンに減少し、1997年には再び増加して約100トンに達したが、1998年はほぼ横這いで約98トンとなっている。対象患者数の推移は、1992年の613万人が1994年には513万人へと、約16%の減少が認められたものの、1997年には536万人、1998年には約584万人に再び増加している。これは、後に述べるように、注射剤投与の対象とされた患者の約84%に相当し、注射剤においても経口剤と同様に、β-ラクタム系抗生物質が治療薬の主流であることを如実に物語っている。

(3) アミノグリコシド系・その他の系の抗生物質 [第4表]

アミノグリコシド系の常用量は、β-ラクタム系に比して10分の1程度であり、使用量を比較すると極端に少ないので、臨床上的重要性を見落とす恐れがある。アルベカシンが、MRSA感染の第2の治療薬として承認されたことにより、アミノグリコシド系に対する関心が深まったとは言え、未だに臨床適応が難しい一群の医薬品と考えられている。

アミノグリコシド系の使用量は、1992年から1998年にかけて、約2トンでほぼ一定しており、対象患者数も65～75万人でほぼ一定である。それら対象患者の約1割に相当する約6～7万人程度が、MRSA感染でアルベカシンによる治療を受けている。それ以外の約9割の患者には、主としてグラム陰性菌感染症の治療に使用されているが、同系の抗生物質は単剤で用いられることは稀であり、殆どの場合にはβ-ラクタム系との併用の形で投与されていると考えられる。

その他の抗生物質のうち、ホスホマイシンとクリンダマイシンの使用量は、1992年の約7トンから1997年の約9トンへと増加しており、対象患者数も約34万人から約44万人に増加していた。これは、経口剤に関して述べたと同様に、併用における理論的な裏付けが固められつつあり、副作用を軽減し活性を強化するような併用療法が進められていることを表わしていることと思われる。しかしながら、1998年には使用量は約6トン、対象患者数は約31万人に減少しており、その減少の要因は、いわゆる第4世代のセフェム系抗生物質又はカルバペネム系抗生物質の単独投与で、十分な臨床効果が得られることにより、併用の機会が減少したと考えることができる。

バンコマイシンに関しては、1992年の対象患者数は約8万人であったが、1994年には約11万人に増加しており、その後は横這いの状況が認められる。バンコマイシンの投与対象が年間で約14万人程度という報告があるが、本研究の推計では常用量を平均10日間の投与として算出しており、バンコマイシンに関しては平均7日間の投与期間として換算すれば、投与対象が年間で約14万人程度ということも妥当である。

第4表 1990年代の抗菌薬使用状況の推移：注射剤（2）

抗菌薬名称	1992年推定市場		1994年推定市場		1997年推定市場		1998年推定市場	
	重量 (トン)	対象患者 (万人)	重量 (トン)	対象患者 (万人)	重量 (トン)	対象患者 (万人)	重量 (トン)	対象患者 (万人)
ピペラシリン	21.71	54.3	17.09	42.7	15.10	37.8	13.04	32.6
アスポキシシリン	3.88	9.7
クラブラン酸/チカルシリン	1.09	1.8	1.18	2.0
スルバクタム/アンピシリン	6.26	10.4	5.60	9.3
アズトレオナム	1.68	8.4	0.84	4.2
イミペネム	4.28	42.8	3.25	32.5	1.08	10.8	3.44	34.4
パニペネム	1.69	16.5	1.99	19.9	2.20	22.0
メロペネム	1.01	10.1	0.95	9.5
非セフェムβ-ラクタム系小計	32.64	117.0	24.05	97.9	25.44	89.0	25.93	107.8
β-ラクタム系注射剤合計	117.61	613.0	92.02	513.4	100.18	535.6	98.20	584.0
ジベカシン	0.21	21.0	0.19	18.8	0.17	16.7	0.16	16.0
イセパマイシン	1.90	47.5	1.62	40.5	2.07	51.7	1.72	43.0
アルベカシン	0.11	5.6	0.12	6.0	0.13	6.4	0.14	7.0
アミノグリコシド系小計	2.22	74.1	1.93	65.3	2.37	74.8	2.02	66.0
ホスホマイシン	4.85	12.1	4.35	10.9	6.00	15.0	3.32	8.3
クリンダマイシン	2.61	21.8	2.81	23.4	3.42	28.5	2.68	22.3
バンコマイシン	1.58	7.9	2.14	10.7	2.08	10.4	2.18	10.9
テイコブラニン	0.03	0.8
他の抗生物質小計	9.04	50.8	9.30	45.0	11.50	53.9	8.21	42.3
非β-ラクタム系注射剤合計	11.26	124.9	11.23	110.3	13.87	128.7	10.23	108.3
注射用抗菌薬合計	128.87	737.9	103.25	623.7	114.05	664.3	108.43	692.3

第5表 1990年代の抗菌薬使用状況の推移：経口剤・注射剤の合計

抗菌薬経口剤・注射剤の推移	1992年推定市場		1994年推定市場		1997年推定市場		1998年推定市場	
	重量 (トン)	対象患者 (万人)	重量 (トン)	対象患者 (万人)	重量 (トン)	対象患者 (万人)	重量 (トン)	対象患者 (万人)
	543.92	7,398.2	509.41	7,232.4	553.50	8,314.0	515.84	8,233.7

(4) 注射用抗菌薬全般

β-ラクタム系26品目、他系の抗生物質6品目の注射用抗菌薬合計32品目の推移をみると、使用量は1992年の約129トンが1999年には約108トンへと、約16%減少しているが、対象患者数は約738万人から約692万人へと約6%減少しているに過ぎない。使用量の減少の要因として、常用量の多い品目から少ない品目への切り替えが考えられるが、対象患者数の減少の要因としては、従来の注射剤の適応患者が、新しい経口抗菌薬の有効な応用により、外来における経口剤治療で対応が可能となったことが考えられる。すなわち、注射剤の対象患者数の減少という現象に付随して、注射剤の使用量が減少していると考えることができよう。

上述したように、1998年の経口抗菌薬の対象患者数は7541万人であり、注射用抗菌薬の対象患者数は692万人である。注射剤と経口剤の併用が行われるような特殊な状況は考慮外として、経口抗菌薬の適応と注射用抗菌薬の適応の比率は約11対1ということとなる。その比率は、1992年の9対1から大きく変化している。経口用第3世代セフェム系抗生物質及びフルオロキノロン系抗菌薬の近年の進歩は、臨床における感染症の治療に大きな変化をもたらしており、医療費の節減、院内感染の抑制、患者の精神的・肉体的・経済的負担の軽減などあらゆる観点から、好ましい方向転換が達成されつつあると考えられる。

3. 全ての抗菌薬使用状況の推移 [第5表]

経口剤・注射剤全ての抗菌薬使用状況の推移をみると、1992年の使用量約543トンは、1994年に約509トンに減少したものの、1997年には約554トンに再び増加し、1998年には再び約516トンに減少した。

1994年の使用量の減少は、耐性菌の増加を懸念する意見が強かった時期でもあり、マクロライド系の特殊な状況を除いては、むしろ、総量規制的な意見に従っての減少であったと考えられる。ところが、抗菌薬の使用量の減少に反比例して、高齢者の肺炎・気管支炎による死亡者が増加し、1995年には日本人の平均寿命の低下が認められている。抗菌薬の使用量が1997年に再び増加に転じたのは、恐らくは、抗菌薬による治療で救命可能な患者に対して、適切な抗菌薬が再び投与されるようになったことを示唆していると考えられる。

1998年に使用量が再び減少した要因は、1994年の減少とは異なり、一般的に、投与量の多い抗菌薬から投与量の少ない抗菌薬への切り替えが行われたためであると考えられる。また、投与量の多い注射剤から投与量の少ない経口剤への切り替えも大きな要因であろうと考えられる。

対象患者数の推移は、1992年の7398万人から1994年には7232万人となり、ほぼ2%の減少であったが、1997年には8314万人へと約15%の急速な増加が認められている。その最大の要因は、マクロライド系の少量長期投与が普及したことにより419万人増加したことであるが、セフェム系経口剤も396万人、ミノサイクリン・ホスホマイシン経口剤も257万人、フルオロキノロン系も35万人増加している。注射剤では、セフェム系31万人、アミノグリコシド系10万人、ホスホマイシン及びバンコマイシンなどの抗生物質注射剤9万人の増加であり、ペニシリン系のみが例外的に10万

人の減少であった。対象患者数の推移を全体的に眺めるならば、1994年頃は、上述したように、総量規制的な論議により抗菌薬の使用量と対象患者数が激減したが、その後は臨床的な必要性に応じて復活し、1997年には1992年の水準又はそれ以上の水準に戻ったと考えることができる。しかしながら、1997年の水準は多少とも過剰であり、1998年には僅かながらも再び減少して、8234万人程度に落ち着いたと考えられる。

抗菌薬の適正使用の啓発は繰り返し行われており、1992年からの7年間の推移をみると、この対象患者数の増加は決して無節操な抗菌薬の使用に起因しているものではなく、むしろ、真に抗菌薬による治療が必要な状況の増加によるものと考えられる。

日本の総人口が約1億2千万人であり、抗菌薬による治療の対象患者数が8234万人であるとするならば、国民の69%が1年間に10日間の抗菌薬治療を受けている計算となる。日本国民は余りに病的な状況にあると懸念することとなるが、総人口が日本のちょうど2倍であるアメリカの1998年の報告では、抗菌薬の処方箋が約1億6千万枚とされており、不思議なことに日本の対象患者数の推定と符合する。

D. 考察

抗菌薬の適正使用に関する近年の啓発が功を奏し、現在の臨床における抗菌薬の使用状況はかなり合理的なものとなっており、必ずしも無節操なものとは言えない。例えば、ウイルス性であると推定される風邪症候群患者に対して抗菌薬を投与することの是非が論じられるが、ウイルス感染により上気道に損傷を受けて、二次感染として抗菌薬の適応である細菌感染が続発する状況を考慮すると、初期の抗菌薬投与により続発性の細菌感染症が重篤化せず、一般的な経過が軽微であるならば、医療経済効果とQOLを含めて、抗菌薬投与は有用であることとなる。医療体制が十分に完備していない高齢者施設で、最近頻繁にインフルエンザの集団発生があり、複数の死亡者が報告されているが、実際にはインフルエンザウイルス感染に続発する肺炎球菌感染症などによる死亡と考えられており、救命医療としての抗菌薬投与は、耐性菌顕在化の論議に先立つ、重要な問題である。高齢者における、初期の抗菌薬投与の有用性は高いものであろうと考えられる。

また、例えば、外科術後感染の予防投与について無節操な抗菌薬使用が行われているとの非難がある。乳癌の術式のような無菌手術における抗菌薬投与は、確かに不必要な場合が多いかも知れないが、膿状の分泌物が認められるような症例も1割程度はあり、一概に抗菌薬投与は不要であると判断できるものではない。見識の高い外科医からは反論が多い見解ではあるが、優れた抗菌薬の開発に伴って、一般の外科医の技術水準が低下しており、無菌又は準無菌手術に関しても、抗菌薬による感染予防を行わなければ術後感染の頻度が増加するという、極めて悲観的な意見もある。MRSA院内感染の阻止する上での最も効果的な対策が、最も基本的であると考えられる手洗いであったという臨床の現状を考慮すると、術後感染予防としての抗菌薬使用を一概に制限することは、術後感染の頻度の増加、ひいては院内感染の増加と耐性菌の蔓延を招くという逆効果を生じることになりかねない。

MRSA院内感染の阻止を目的として、いわゆる第3世代セフェム系を常備医薬品から削除した病院が多いが、高齢者における慢性感染症を中心として、第3世代・第4世代セフェム系の適応と考えられる日和見感染症に対しては、どのような対応が行われているのであろうか。第3世代・第4世代セフェム系の投与を行えば比較的容易に対応できる症例に

対して、第1世代・第2世代という効果が低い抗菌薬を漫然と投与して、治療を長引かせていることはないのでしょうか。高齢患者において、肺炎・気管支炎による死亡率が増加している状況は、第3世代・第4世代セフェム系の常備医薬品からの削除と相関してはいないか。抗菌薬の適正使用に関して、概念的な一般論を基にして論議する時代は既に終わっており、臨床上の実際の問題点を取り上げて対策を検討する時代を迎えていると考えなければならない。

耐性菌による院内感染を阻止するために、抗菌薬の適正使用を啓発し、常に監視することは大切なことではあるが、まずは目前の感染症患者を適正に治療することが必須であり、最新の抗菌薬を合理的に応用することにより、本報告に述べたように、従来入院と注射剤による治療を外来での経口剤による治療に切り替えるような、医療上の進歩が達成できることと思われる。

厚生科学研究補助金（新興・再興感染症研究費）
「我が国における施設内感染等のあり方に関する研究」

医療機関などの施設における感染症対策に関する研究

全国の耐性菌の分離状況

群馬大学医学部保健学科 佐竹 幸子

A. 研究目的

化学療法の普及に伴って古典的な感染症となりつつあった感染症の原因菌が、抗菌薬に対する耐性を獲得したために、治療が困難となって現在再び市中で流行している。このような感染症の原因菌としてペニシリン耐性肺炎球菌があげられる。病原菌の抗菌薬感受性率は、それぞれの病院で使用される抗菌薬の種類や量などの影響を受けるために、施設、地域、国により異なっている。そこで、我が国において全国規模で実施されている抗生物質感受性状況調査報告からペニシリン耐性肺炎球菌の現状を調査した。

B. 研究方法

平成4年度より年2回（7月と1月）全国規模で実施されている厚生省委託事業「抗生物質感受性状況調査報告」¹⁻⁸⁾より肺炎球菌の分離率、抗菌薬感性率および耐性率を調査した。調査期間は平成8年度（平成9年1月調査）までの5年間とした。抗菌薬の感性率および耐性率は、国際的な比較を可能とするために NCCLS によって標準化されたディスク拡散法（Kirby-Bauer 法）および微量液体希釈法で実施された成績から求めた⁹⁻¹¹⁾。

C. 研究経過

1. ディスク拡散法によるペニシリン耐性肺炎球菌のスクリーニング

NCCLS によって標準化されたディスク拡散法（Sensi-disc と K-B 栄研）では oxacillin(MP IPC)を 1 μ g 含有するディスクを用いてペニシリン耐性肺炎球菌のスクリーニングを行う。20mm 以上の阻止円直径が得られた場合は penicillin(PCG)感受性（S）と判定できるが、19mm 以下の阻止円の場合は PCG 感受性（S）、中間（I）、耐性（R）の可能性があるのでディスク拡散法では判定保留とし、希釈法で PCG と cefotaxime(CTX)または ceftriaxone(CTRX)