

【原著・臨床】

小児科領域感染症における耐性菌に関する 2012 年度サーベイランス

—*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* の薬剤感受性—佐藤 吉壮^{1,5)}・豊永 義清^{2,5)}・花木 秀明³⁾・砂川 慶介^{4,5)}¹⁾ 富士重工業健康保険組合太田記念病院小児科*²⁾ 社会医療法人財団 石心会埼玉石心会病院小児科³⁾ 北里大学抗感染症薬研究センター⁴⁾ 北里大学感染制御研究機構⁵⁾ 小児科領域耐性菌研究会

(平成 25 年 8 月 12 日受付・平成 25 年 11 月 13 日受理)

2012 年 1 月から 6 月までに小児科領域耐性菌研究会に参加した全国の 22 施設において、小児の呼吸器感染症(上気道炎, 気管支炎, 肺炎), 髄膜炎, 敗血症患者等より臨床分離された菌株のうち, *Streptococcus pneumoniae* 370 株, *Haemophilus influenzae* 411 株, *Moraxella catarrhalis* 111 株の計 892 株の各種抗菌薬に対する感受性, それぞれの菌における耐性菌の分離頻度および患者背景について検討した。

S. pneumoniae において penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) 50.5%, penicillin-intermediate-resistant *S. pneumoniae* (PISP) 39.2%, penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 10.3% であり, PISP + PRSP で 49.5% であった。PRSP に対し MIC₉₀ が 1 μg/mL 以下を示した薬剤は, tebipenem (TBPM), faropenem (FRPM), cefditoren (CDTR), panipenem (PAPM), doripenem (DRPM), meropenem (MEPM), garenoxacin (GRNX), vancomycin (VCM), tosufloxacin (TFLX) であった。

H. influenzae において β-lactamase-nonproducing ampicillin (ABPC)-susceptible *H. influenzae* (BLNAS) 28.0%, β-lactamase-nonproducing ABPC-intermediate-resistant *H. influenzae* (BLNAI) 16.8%, β-lactamase-nonproducing ABPC-resistant *H. influenzae* (BLNAR) 46.7%, β-lactamase-producing ABPC-resistant *H. influenzae* (BLPAR) 4.4% および β-lactamase-producing clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC)-resistant *H. influenzae* (BLPACR) 4.1% であり, BLNAI + BLNAR で 63.5% であった。BLNAI + BLNAR および β-ラクタマーゼ産生菌に対し MIC₉₀ が 1 μg/mL 以下を示した薬剤は, CDTR, ceftoram (CFTM), TBPM, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), MEPM, ceftriaxone (CTRX), cefotaxime (CTX), GRNX, levofloxacin (LVFX), TFLX であった。

M. catarrhalis において β-ラクタマーゼ阻害薬と合成ペニシリン系との合剤, 第三世代セフェム系, カルバペネム系, マクロライド系, キノロン系薬剤に対して概ね感受性は良好であったが, マクロライド系およびキノロン系薬剤に感受性が低い株が 1 株検出された。

S. pneumoniae では前投与抗菌薬の使用の有無で, *H. influenzae* では年齢 (3 歳未満, 3 歳以上) の区分および兄弟の有無で耐性菌分離頻度に有意差がみられた。

Key words: child, infectious disease, surveillance, drug-resistance

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* は小児科領域の細菌感染症の主要な原因菌であり^{1,2)}, 時に髄膜炎や敗血症などのきわめて重篤な疾患を引き起こすことがある。これらの治療に対しては, 診断当初からの適切な抗菌薬の投与が必須である。しかし, 近年, penicillin-intermediate-resistant *S. pneumoniae* (PISP) や penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP), β-lactamase-nonproducing ampicillin (ABPC)-resistant *H. influenzae* (BLNAR) などの

薬剤耐性菌および β-ラクタマーゼ産生 *M. catarrhalis* により, しばしば治療に難渋することが見受けられる。

われわれは小児科領域における感染症原因菌の抗菌薬耐性の現状を調査し, 耐性菌による感染症に対する適切な抗菌薬の選択および耐性菌の増加の防止を目的として 2000 年からサーベイランスを実施してきた。その調査結果は, 小児科領域の感染症治療における適切な抗菌薬を選択するための重要な情報として広く活用されている。今回, 小児科領域耐性菌研究

*群馬県太田市大島町 455-1

会に参加した全国の施設より 2012 年度に収集した *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *M. catarrhalis* の各種抗菌薬感受性について報告する。

I. 材料と方法

1. 対象材料

2012 年 1 月から 6 月に小児科領域耐性菌研究会に参加した全国の 22 施設 (3 次医療施設: 9 施設, 2 次医療施設: 13 施設) において, 0 歳から 14 歳の小児の呼吸器感染症 (上気道炎, 気管支炎, 肺炎), 髄膜炎, 敗血症患者等の後鼻腔ぬぐい液, 上咽頭粘液, 喀痰, 咽頭粘液, 血液, 耳漏, 髄液および鼻腔より臨床分離された *S. pneumoniae* 370 株, *H. influenzae* 411 株, *M. catarrhalis* 111 株を対象とした。各施設において分離された菌株をマイクロバンクにて凍結保存後, 北里大学抗感染薬研究センターにて再同定し, 薬剤感受性測定を行った。なお, 同一患者で複数の分離材料から同一菌種が分離された場合, 重複して集計している。

また, 各菌株の由来について患者背景として, 性別, 年齢 (年齢区分 1: 乳児, 幼児, 学童, 年齢区分 2: 3 歳未満, 3 歳以上), 兄弟の有無, 集団保育の有無 (本人, 兄弟), 1 カ月以内の抗菌薬使用の有無を調査した。

2. 各種薬剤感受性測定

感受性の測定は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 標準法に準拠した微量液体希釈法により Minimum inhibitory concentration (MIC) を測定した³⁾。

測定対象抗菌薬は, *S. pneumoniae* に対してはペニシリン系: penicillin G (PCG), ampicillin (ABPC), amoxicillin (AMPC), piperacillin (PIPC), セフェム系: cefaclor (CCL), cefditoren (CDTR), cefcapene (CFPN), cefpodoxime (CPDX), cefdinir (CFDN), cefotiam (CTM), ceftriaxone (CTRX), cefotaxime (CTX), ceftazidime (CFTM), マクロライド系: azithromycin (AZM), clarithromycin (CAM), rokitamycin (RKM), ペネム系: faropenem (FRPM), カルバペネム系: panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), doripenem (DRPM), tebipenem (TBPM), グリコペプチド系: vancomycin (VCM), キノロン系: levofloxacin (LVFX), tosufloxacin (TFLX), garenoxacin (GRNX) の 25 薬剤とした。

H. influenzae および *M. catarrhalis* に対してはペニシリン系: ABPC, AMPC, clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), PIPC, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), セフェム系: CCL, CDTR, CFPN, CPDX, CFDN, CTM, CTRX, CTX, CFTM, マクロライド系: AZM, CAM, RKM, ペネム系: FRPM, カルバペネム系: PAPM, MEPM, DRPM, TBPM, キノロン系: LVFX, TFLX, GRNX の 25 薬剤とした。

なお, ペニシリン系, セフェム系, ペネム系およびカ

ルバペネム系の薬剤を β -ラクタム系薬剤とし, マクロライド系, グリコペプチド系およびキノロン系の薬剤をその他の薬剤と定義した。また, β -ラクタム系薬剤のうち, PCG, AMPC, CVA/AMPC, CCL, CDTR, CFPN, CPDX, CFDN, CFTM, FRPM, TBPM を経口 β -ラクタム系, ABPC, PIPC, TAZ/PIPC, CTM, CTRX, CTX, PAPM, MEPM, DRPM を注射 β -ラクタム系に分類した。

3. 薬剤感受性の判定基準

対象菌株は, CLSI の判定基準⁴⁾に従い分類した。すなわち, *S. pneumoniae* に対しては PCG の感受性が $0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), $0.12\sim 1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ を PISP, $2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を PRSP と分類した。*H. influenzae* に対しては β -lactamase-nonproducing *H. influenzae* では, ABPC の MIC が $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を β -lactamase-nonproducing ABPC-susceptible *H. influenzae* (BLNAS), $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ を β -lactamase-nonproducing ABPC-intermediate-resistant *H. influenzae* (BLNAI), $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を BLNAR と分類した。 β -lactamase-producing *H. influenzae* では, CVA/AMPC の MIC が $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を β -lactamase-producing ABPC-resistant *H. influenzae* (BLPAR), $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を β -lactamase-producing CVA/AMPC-resistant *H. influenzae* (BLPACR) と分類した。なお, β -ラクタマーゼ産生能は nitrocefin 法で確認した。

4. 解析

患者背景 (年齢, 兄弟の有無, 集団保育の有無, 兄弟の集団保育の有無, 1 カ月以内の抗菌薬使用の有無) の耐性化に及ぼす要因を確認するため, 患者背景別に解析を行った。有意差の解析は χ^2 検定を用い, 有意水準は両側 5% とした。なお, 期待値が 5 以下の場合は Fisher の直接確率法を用いた。また, 検定の際は調査票の各項目で不明の記載がされたものを除いて行っている。

II. 結果

S. pneumoniae, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* の分離材料を Table 1, 2 および 3 に, 薬剤感受性分布 (各種抗菌薬の MIC₅₀, MIC₉₀ および MIC range) を Table 4, 5 および 6 に, 患者背景を Table 7, 8 および 9 に示した。

1. *S. pneumoniae* の各種薬剤に対する感受性

1) 分離材料

今回分離された *S. pneumoniae* 370 株の検体由来別株数は後鼻腔ぬぐい液由来が 158 株, 上咽頭粘液由来が 129 株, 喀痰由来が 52 株, 咽頭粘液由来が 16 株, 血液由来が 10 株, 耳漏由来が 2 株, 髄液由来が 2 株および鼻腔 (鼻前庭) 由来が 1 株であった (Table 1)。PSSP, PISP および PRSP の分離頻度と分離材料との間には関連性はなかった。

2) 薬剤感受性

S. pneumoniae 370 株に対する PCG の MIC 分布から,

Table 1. Frequencies of isolation of *S. pneumoniae* and origin of the specimen

Specimen	Total	PSSP	PISP	PRSP
		Number of specimens (%)	Number of specimens (%)	Number of specimens (%)
Total	370	187 (50.5)	145 (39.2)	38 (10.3)
Postnasal swab	158	89 (56.3)	57 (36.1)	12 (7.6)
Nasopharyngeal mucus	129	62 (48.1)	56 (43.4)	11 (8.5)
Sputum	52	19 (36.5)	23 (44.2)	10 (19.2)
Pharyngeal mucus	16	5 (31.3)	8 (50.0)	3 (18.8)
Blood	10	8 (80.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
Ear discharge	2	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cerebrospinal fluid	2	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
Nasal cavity (nasal vestibule)	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 2. Frequencies of isolation of *H. influenzae* and origin of the specimen

Specimen	Total	BLNAS	BLNAI	BLNAR	β -lactamase (+)		
					sub total	BLPAR	BLPACR
					Number of specimens (%)	Number of specimens (%)	Number of specimens (%)
Total	411	115 (28.0)	69 (16.8)	192 (46.7)	35 (8.5)	18 (4.4)	17 (4.1)
Postnasal swab	189	56 (29.6)	31 (16.4)	86 (45.5)	16 (8.5)	6 (3.2)	10 (5.3)
Nasopharyngeal mucus	137	38 (27.7)	24 (17.5)	60 (43.8)	15 (10.9)	11 (8.0)	4 (2.9)
Pharyngeal mucus	43	12 (27.9)	4 (9.3)	26 (60.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)
Sputum	39	7 (17.9)	9 (23.1)	20 (51.3)	3 (7.7)	1 (2.6)	2 (5.1)
Blood	2	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ear discharge	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Total = BLNAS+BLNAI+BLNAR+ β -lactamase (+)

BLNAS: β -lactamase-nonproducing ABPC-susceptible *H. influenzae*, BLNAI: β -lactamase-nonproducing ABPC-intermediate-resistant *H. influenzae*, BLNAR: β -lactamase-nonproducing ABPC-resistant *H. influenzae*, BLPAR: β -lactamase-producing ABPC-resistant *H. influenzae*, BLPACR: β -lactamase-producing CVA/AMPC-resistant *H. influenzae*

Table 3. Origin of the specimen of *M. catarrhalis*

Specimen	Number of specimens
Total	111
Nasopharyngeal mucus	48
Postnasal swab	46
Sputum	11
Pharyngeal mucus	5
Blood	1

PSSP は 187 株(50.5%), PISP は 145 株(39.2%), PRSP は 38 株 (10.3%) であり, PISP+PRSP で 49.5% (183/370 株) であった (Table 1)。

経口 β -ラクタム系薬剤の PISP に対する MIC₉₀ は TBPM が $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ で最も低く, 次いで CDTR および FRPM が $0.5 \mu\text{g/mL}$, PCG, AMPC, CFPN および CFTM が $1 \mu\text{g/mL}$ であった (Table 4)。PRSP に対する MIC₉₀ は TBPM が $0.125 \mu\text{g/mL}$ で最も低く, 次いで FRPM が $0.5 \mu\text{g/mL}$, CDTR が $1 \mu\text{g/mL}$ であった。

注射 β -ラクタム系薬剤の PISP に対する MIC₉₀ は PAPM が $0.125 \mu\text{g/mL}$, DRPM が $0.25 \mu\text{g/mL}$, MEPM

が $0.5 \mu\text{g/mL}$, CTRX および CTX が $1 \mu\text{g/mL}$ であった。PRSP に対する MIC₉₀ は PAPM が $0.25 \mu\text{g/mL}$, DRPM が $0.5 \mu\text{g/mL}$, MEPM が $1 \mu\text{g/mL}$ であった。

その他の系統の薬剤の PISP および PRSP に対する MIC₉₀ は GRNX が $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ で最も低く, 次いで VCM および TFLX が $0.25 \mu\text{g/mL}$ であった。

3) 患者背景

分離された *S. pneumoniae* 370 株の背景は, 幼児が 253 株 (68.4%) であった (Table 7)。その他の背景は, 男児が 213 株 (57.6%), 兄弟ありが 166 株 (44.9%) で, 本人の集団保育ありが 171 株 (46.2%), 1 カ月以内の抗菌薬使用なしが 183 株 (49.5%) であった。

1 カ月以内の抗菌薬使用の有無 ($p=0.0370$) で耐性菌分離頻度に有意差がみられた。

2. *H. influenzae* の各種薬剤に対する感受性

1) 分離材料

今回分離された *H. influenzae* 411 株の検体由来別株数は後鼻腔ぬぐい液由来が 189 株, 上咽頭粘液由来が 137 株, 咽頭粘液由来が 43 株, 喀痰由来が 39 株, 血液由来が 2 株および耳漏由来が 1 株であった (Table 2)。BLNAS, BLNAI, BLNAR, β -ラクタマーゼ産生菌

Table 4. Drug susceptibility of *S. pneumoniae*

Drug	<i>S. pneumoniae</i>			PSSP			PISP			PRSP		
	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC Range ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC Range ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC Range ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC Range ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
PCG	≤ 0.06	2	$\leq 0.06-4$	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-\leq 0.06$	0.5	1	0.125-1	2	2	2-4
ABPC	0.125	4	$\leq 0.06-8$	≤ 0.06	0.125	$\leq 0.06-0.25$	1	2	$\leq 0.06-4$	4	8	2-8
AMPC	≤ 0.06	1	$\leq 0.06-4$	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-0.125$	0.5	1	$\leq 0.06-2$	1	2	0.5-4
PIPC	0.125	2	$\leq 0.06-4$	≤ 0.06	0.125	$\leq 0.06-0.5$	1	2	$\leq 0.06-2$	2	4	1-4
CCL	1	32	$\leq 0.06-128$	0.5	1	$\leq 0.06-4$	8	32	0.5-64	64	64	32-128
CDTR	0.25	0.5	$\leq 0.06-4$	0.125	0.25	$\leq 0.06-0.5$	0.25	0.5	$\leq 0.06-4$	0.5	1	0.25-2
CFPN	0.5	1	$\leq 0.06-4$	0.25	0.5	$\leq 0.06-1$	0.5	1	0.125-4	1	2	0.25-4
CPDX	0.5	2	$\leq 0.06-32$	0.25	1	$\leq 0.06-2$	1	2	0.25-32	2	8	1-16
CFDN	0.5	4	$\leq 0.06-16$	0.25	0.5	$\leq 0.06-2$	1	4	0.125-8	4	8	2-16
CTM	0.5	4	$\leq 0.06-16$	0.25	0.25	$\leq 0.06-2$	2	4	0.25-8	4	8	2-16
CTRX	0.5	1	$\leq 0.06-4$	0.25	0.5	$\leq 0.06-1$	0.5	1	0.25-4	1	2	0.5-2
CTX	0.25	1	$\leq 0.06-4$	0.25	0.5	$\leq 0.06-1$	0.5	1	0.125-4	1	2	0.5-4
CFTM	0.25	1	$\leq 0.06-8$	0.125	0.5	$\leq 0.06-1$	0.5	1	0.125-8	1	4	0.25-8
AZM	>64	>64	$\leq 0.06->64$	>64	>64	$\leq 0.06->64$	>64	>64	$\leq 0.06->64$	>64	>64	1->64
CAM	>64	>64	$\leq 0.06->64$	>64	>64	$\leq 0.06->64$	>64	>64	$\leq 0.06->64$	>64	>64	0.5->64
RKM	2	>32	$\leq 0.06->32$	4	>32	$\leq 0.06->32$	1	>32	$\leq 0.06->32$	2	>32	$\leq 0.06->32$
FRPM	≤ 0.06	0.5	$\leq 0.06-1$	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-\leq 0.06$	0.25	0.5	$\leq 0.06-0.5$	0.5	0.5	0.25-1
PAPM	≤ 0.06	0.125	$\leq 0.06-0.5$	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-\leq 0.06$	≤ 0.06	0.125	$\leq 0.06-0.25$	0.125	0.25	$\leq 0.06-0.5$
MEPM	≤ 0.06	0.5	$\leq 0.06-1$	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-\leq 0.06$	0.125	0.5	$\leq 0.06-0.5$	0.5	1	0.125-1
DRPM	≤ 0.06	0.25	$\leq 0.06-1$	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-\leq 0.06$	0.125	0.25	$\leq 0.06-0.5$	0.25	0.5	0.125-1
TBPM	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-0.125$	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-\leq 0.06$	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-\leq 0.06$	≤ 0.06	0.125	$\leq 0.06-0.125$
VCM	0.25	0.25	0.125-1	0.25	0.25	0.125-1	0.25	0.25	0.125-0.5	0.25	0.25	0.25-0.25
LVFX	1	2	0.5-2	1	2	0.5-2	1	2	0.5-2	2	2	1-2
TFLX	0.25	0.25	$\leq 0.06-0.5$	0.25	0.25	$\leq 0.06-0.5$	0.25	0.25	$\leq 0.06-0.5$	0.25	0.25	0.125-0.5
GRNX	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-0.125$	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-0.125$	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-0.125$	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-0.125$

PCG: penicillin G, ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, PIPC: piperacillin, CCL: cefaclor, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, CPDX: cefpodoxime, CFDN: cefdinir, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CTX: cefotaxime, CFTM: ceftaram, AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin, RKM: rokitamycin, FRPM: faropenem, PAPM: panipenem, MEPM: meropenem, DRPM: doripenem, TBPM: tebipenem, VCM: vancomycin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, GRNX: garenoxacin

PSSP: penicillin-susceptible *S. pneumoniae*, PISP: penicillin-intermediate-resistant *S. pneumoniae*, PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*

の分離頻度と分離材料との間には関連性はなかった。

2) 薬剤感受性

H. influenzae 411 株での BLNAS, BLNAI, BLNAR, BLPAR および BLPACR の割合は、それぞれ 115 株 (28.0%), 69 株 (16.8%), 192 株 (46.7%), 18 株 (4.4%) および 17 株 (4.1%) であり、BLNAI+BLNAR で 63.5% (261/411 株) であった (Table 2)。

経口 β -ラクタム系薬剤の BLNAI に対する MIC₉₀ は CDTR が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, TBPM が 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CFTM が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, BLNAR に対する MIC₉₀ は CDTR が 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CFTM および TBPM が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, BLPAR に対する MIC₉₀ は CDTR, CFPN および CFTM が ≤ 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$, TBPM が 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CPDX が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CFDN が 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, BLPACR に対する MIC₉₀ では CDTR が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CFTM および TBPM が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Table 5)。

注射 β -ラクタム系薬剤の BLNAI に対する MIC₉₀ は PIPC, TAZ/PIPC, CTRX および MEPM が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CTX および DRPM が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, BLNAR では PIPC および TAZ/PIPC が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CTRX およ

び MEPM が 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CTX が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。BLPAR では TAZ/PIPC, CTRX, CTX および MEPM が ≤ 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$, DRPM が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, また、BLPACR では TAZ/PIPC が 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CTRX および MEPM が 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CTX および DRPM が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

その他の系統の薬剤の BLNAI, BLNAR, BLPAR および BLPACR に対する MIC₉₀ はキノロン系 (LVFX, TFLX および GRNX) が $\leq 0.06\sim 0.125$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ と低く、マクロライド系 (AZM, CAM および RKM) が 2~>64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

3) 患者背景

分離された *H. influenzae* 411 株の患者背景は、幼児 273 株 (66.4%), 男児が 224 株 (54.5%), 兄弟ありが 192 株 (46.7%), 本人の集団保育ありが 204 株 (49.6%), 1 カ月以内の抗菌薬使用なしが 203 株 (49.4%) であった (Table 8)。

年齢区分 2 ($p=0.0267$) および兄弟の有無 ($p=0.0488$) で耐性菌分離頻度に有意差がみられた。

Table 5. Drug susceptibility of *H. influenzae*

Drug	<i>H. influenzae</i>			BLNAS			BLNAI			BLNAR		
	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC Range ($\mu\text{g/mL}$)
ABPC	4	8	0.125->128	0.5	1	0.125-1	2	2	2-2	4	8	4-16
AMPC	4	16	0.25->64	0.5	2	0.25-8	4	16	0.5-16	8	16	1-32
CVA/AMPC	4	16	0.25-32	0.5	2	0.25-8	4	16	0.5-16	8	16	1-32
PIPC	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06 ->128	≤ 0.06	0.125	≤ 0.06 -0.5	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06 -0.5	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06 -0.5
TAZ/PIPC	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06 -0.5	≤ 0.06	0.125	≤ 0.06 -0.25	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06 -0.5	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06 -0.5
CCL	16	64	0.25-128	2	16	0.25-32	16	64	2-128	32	64	2-128
CDTR	0.125	0.25	≤ 0.06 -1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -0.5	0.125	0.25	≤ 0.06 -0.5	0.25	0.5	≤ 0.06 -1
CFPN	1	2	≤ 0.06 -8	≤ 0.06	0.5	≤ 0.06 -4	1	2	≤ 0.06 -8	2	4	0.5-8
CPDX	2	8	≤ 0.06 -16	≤ 0.06	2	≤ 0.06 -8	2	8	0.25-16	4	8	1-16
CFDN	4	8	≤ 0.06 -16	0.25	2	≤ 0.06 -8	2	8	0.5-16	4	8	0.5-16
CTM	16	64	≤ 0.06 -128	1	8	≤ 0.06 -64	8	64	1-128	32	64	2-128
CTRX	0.25	0.5	≤ 0.06 -0.5	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06 -0.5	0.25	0.25	≤ 0.06 -0.5	0.25	0.5	≤ 0.06 -0.5
CTX	0.5	1	≤ 0.06 -4	≤ 0.06	0.5	≤ 0.06 -2	0.5	1	≤ 0.06 -1	1	1	0.25-4
CFTM	0.5	1	≤ 0.06 -2	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06 -2	0.5	1	≤ 0.06 -1	0.5	1	0.25-2
AZM	1	2	≤ 0.06 ->64	1	2	0.125-4	1	2	0.25-2	1	2	≤ 0.06 -4
CAM	8	16	0.125->64	8	8	0.25-32	8	16	1-16	8	16	0.125-16
RKM	4	16	0.25-32	4	8	0.25-32	4	16	1-32	8	16	0.25-32
FRPM	1	4	≤ 0.06 -8	0.5	1	≤ 0.06 -4	1	4	0.125-4	2	4	0.25-8
PAPM	1	2	≤ 0.06 -16	0.25	1	≤ 0.06 -8	0.5	2	≤ 0.06 -8	1	4	≤ 0.06 -16
MEPM	≤ 0.06	0.5	≤ 0.06 -2	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -0.25	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06 -1	0.25	0.5	≤ 0.06 -2
DRPM	0.25	1	≤ 0.06 -4	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06 -0.5	0.25	1	≤ 0.06 -2	0.5	2	≤ 0.06 -4
TBPM	0.125	1	≤ 0.06 -4	≤ 0.06	0.125	≤ 0.06 -0.5	≤ 0.06	0.5	≤ 0.06 -1	0.5	1	≤ 0.06 -4
LVFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 - ≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -1
TFLX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 - ≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -0.125	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -1
GRNX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -0.125	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -1

 β -lactamase (+)

Drug	sub total			BLPAR			BLPACR		
	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC Range ($\mu\text{g/mL}$)
ABPC	32	>128	4->128	16	64	4-128	>128	>128	8->128
AMPC	>64	>64	8->64	32	>64	8->64	>64	>64	32->64
CVA/AMPC	4	16	0.5-32	2	4	0.5-4	8	16	8-32
PIPC	16	>128	0.5->128	8	128	2-128	32	>128	0.5->128
TAZ/PIPC	≤ 0.06	0.125	≤ 0.06 -0.125	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 - ≤ 0.06	≤ 0.06	0.125	≤ 0.06 -0.125
CCL	4	64	1-128	4	8	1-8	64	128	4-128
CDTR	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06 -0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -0.25	0.125	0.25	≤ 0.06 -0.25
CFPN	0.5	2	≤ 0.06 -4	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -1	2	2	0.5-4
CPDX	1	4	≤ 0.06 -8	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06 -1	4	8	1-8
CFDN	1	8	0.125-8	0.25	0.5	0.125-1	4	8	1-8
CTM	4	64	≤ 0.06 -128	0.5	4	≤ 0.06 -4	64	128	2-128
CTRX	≤ 0.06	0.5	≤ 0.06 -0.5	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -0.25	0.25	0.5	≤ 0.06 -0.5
CTX	0.125	1	≤ 0.06 -2	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -0.5	1	1	0.125-2
CFTM	0.125	1	≤ 0.06 -1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -0.5	0.5	1	0.125-1
AZM	1	4	0.125->64	1	2	0.125-2	1	>64	0.5->64
CAM	8	16	2->64	8	16	2-16	8	>64	4->64
RKM	4	8	1-16	4	8	1-16	4	16	2-16
FRPM	1	4	0.125-4	0.5	2	0.125-4	4	4	0.125-4
PAPM	0.5	4	≤ 0.06 -4	0.25	2	≤ 0.06 -2	1	4	≤ 0.06 -4
MEPM	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06 -1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -0.125	≤ 0.06	0.5	≤ 0.06 -1
DRPM	0.125	1	≤ 0.06 -2	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06 -0.5	0.5	1	≤ 0.06 -2
TBPM	≤ 0.06	0.5	≤ 0.06 -1	≤ 0.06	0.125	≤ 0.06 -0.25	≤ 0.06	1	≤ 0.06 -1
LVFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -0.5	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 - ≤ 0.06	≤ 0.06	0.125	≤ 0.06 -0.5
TFLX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -0.125	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 - ≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 -0.125
GRNX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 - ≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 - ≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06 - ≤ 0.06

ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, PIPC: piperacillin, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, CCL: cefaclor, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, CPDX: cefpodoxime, CFDN: cefdinir, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CTX: cefotaxime, CFTM: cefteteram, AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin, RKM: rokitamycin, FRPM: faropenem, PAPM: panipenem, MEPM: meropenem, DRPM: doripenem, TBPM: tebipenem, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, GRNX: garenoxacin

BLNAS: β -lactamase-nonproducing ABPC-susceptible *H. influenzae*, BLNAI: β -lactamase-nonproducing ABPC-intermediate-resistant *H. influenzae*, BLNAR: β -lactamase-nonproducing ABPC-resistant *H. influenzae*, BLPAR: β -lactamase-producing ABPC-resistant *H. influenzae*, BLPACR: β -lactamase-producing CVA/AMPC-resistant *H. influenzae*

Table 6. Drug susceptibility of *M. catarrhalis*

Drug	<i>M. catarrhalis</i>		
	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC Range ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
ABPC	8	16	0.5-16
AMPC	4	8	0.5-16
CVA/AMPC	0.25	0.25	$\leq 0.06-0.5$
PIPC	4	8	0.125-32
TAZ/PIPC	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-\leq 0.06$
CCL	1	8	0.5-32
CDTR	0.5	1	$\leq 0.06-2$
CFPN	0.5	1	$\leq 0.06-2$
CPDX	1	2	0.125-8
CFDN	0.25	0.5	0.125-1
CTM	1	2	0.5-2
CTRX	1	2	$\leq 0.06-8$
CTX	0.5	1	$\leq 0.06-4$
CFTM	1	2	$\leq 0.06-8$
AZM	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06->64$
CAM	0.125	0.25	$\leq 0.06->64$
RKM	0.125	0.5	$\leq 0.06-4$
FRPM	0.5	1	$\leq 0.06-1$
PAPM	≤ 0.06	0.125	$\leq 0.06-0.25$
MEPM	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-0.125$
DRPM	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-\leq 0.06$
TBPM	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-\leq 0.06$
LVFX	≤ 0.06	0.125	$\leq 0.06-4$
TFLX	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-2$
GRNX	≤ 0.06	≤ 0.06	$\leq 0.06-1$

ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, PIPC: piperacillin, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, CCL: cefaclor, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, CPDX: cefpodoxime, CFDN: cefdinir, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CTX: cefotaxime, CFTM: ceftamandole, AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin, RKM: rokitamycin, FRPM: faropenem, PAPM: panipenem, MEPM: meropenem, DRPM: doripenem, TBPM: tebipenem, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, GRNX: garenoxacin

3. *M. catarrhalis* の各種薬剤に対する感受性

1) 分離材料

今回分離された *M. catarrhalis* 111 株の検体由来別株数は上咽頭粘液由来が 48 株、後鼻腔ぬぐい液由来が 46 株、喀痰由来が 11 株、咽頭粘液由来が 5 株および血液由来が 1 株であった (Table 3)。また、上咽頭粘液由来で、AZM および CAM の *M. catarrhalis* に対する MIC が $>64 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、RKM および LVFX では $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、TFLX では $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、GRNX では $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ のマクロライド系およびキノロン系の薬剤に低感受性の株が 1 株分離された。

2) 薬剤感受性

M. catarrhalis 111 株に対する経口 β -ラクタム系薬剤の MIC₉₀ は、TBPM が $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ で最も低く、次いで CVA/AMPC が $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、CFDN が $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、CDTR、CFPN および FRPM が $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Table 6)。

注射 β -ラクタム系薬剤の MIC₉₀ は、TAZ/PIPC、MEPM および DRPM が $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、PAPM

が $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、CTX が $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

その他の系統の薬剤の MIC₉₀ は、AZM、TFLX および GRNX が $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、LVFX が $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、CAM が $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、RKM が $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、すべてのマクロライド系およびキノロン系で $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。

3) 患者背景

分離された *M. catarrhalis* 111 株の患者背景は、幼児 61 株 (55.0%)、乳児 42 株 (37.8%) を占めた (Table 9)。その他の背景は、男児が 59 株 (53.2%)、兄弟ありが 45 株 (40.5%) で、本人の集団保育ありが 36 株 (32.4%)、1 カ月以内の抗菌薬使用なしが 79 株 (71.2%) であった。

III. 考 察

小児感染症領域においては、2004 年に「小児呼吸器科診療ガイドライン」⁵⁾、2006 年に「小児急性中耳炎診療ガイドライン」⁶⁾などのガイドラインが発刊され、小児感染症原因菌の耐性化や小児用感染症薬上市の状況をふまえ、前者は 2007 年⁷⁾および 2011 年に⁸⁾、後者は 2009 年に改訂⁹⁾された。また、小児の市中肺炎、中耳炎や髄膜炎などの予防のため、2008 年には *H. influenzae* type b (Hib) の、2010 年には *S. pneumoniae* のワクチンが上市され、2011 年から多くの市町村で公費助成となったことにより、ワクチン接種率が向上し、小児科領域感染症の診療は、抗菌薬による治療から予防に少しずつシフトしている。一方で、TBPM が 2009 年、TFLX が 2010 年と新しい抗菌薬も相次いで上市され、臨床現場での治療薬選択の幅が広がりつつあり、臨床現場の前線にいるわれわれは、主要原因菌のアンチバイオグラムの実態を常に把握し、時代に即した抗菌薬の使用方法を医療現場に啓発し、浸透させる必要がある。

われわれは小児科領域での抗菌薬耐性の現状を調査し、耐性菌による感染症に対しての適切な抗菌薬の選択および耐性菌の増加の防止を目的として、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* に関しては 2000 年から経年的に (2000~2001 年、2004 年、2007 年および 2010 年) サーベイランスを実施している¹⁰⁻¹³⁾。*M. catarrhalis* に関しては、近年、その幅広い病原性が指摘され、主に呼吸器感染症や耳鼻科領域感染症の原因菌として注目されていること¹⁴⁾、*M. catarrhalis* に対する抗体が産生されるのは 4 歳以降であるため感染の頻度は乳幼児に多いこと¹⁴⁾より、今回からサーベイランスを開始した。

S. pneumoniae では、分離された 370 株のうち PSSP が 187 株 (50.5%)、PISP が 145 株 (39.2%)、PRSP が 38 株 (10.3%) であり、PISP+PRSP で 49.5% (183/370 株) であった。本研究会による 2000 年から 2010 年までの PISP+PRSP で 56.2~76.9% であったが^{10,12)}、今回は 50% を下回った。PRSP の割合が 10.3% と低かったことによる。その要因として、*S. pneumoniae* による感染症には多くの血清型が存在するが、ワクチンに含まれる血清

Table 7. Background factors of *S. pneumoniae*

Background factor	Total Number	<i>S. pneumoniae</i>			Resistant rate (%)	Statistical test
		PSSP	PISP	PRSP		
		Number (%)	Number (%)	Number (%)		
Total	370	187 (50.5)	145 (39.2)	38 (10.3)	49.5	
Sex						
Male	213	110 (51.6)	81 (38.0)	22 (10.3)	48.4	χ^2 P = 0.6646 (NS)
Female	154	76 (49.4)	62 (40.3)	16 (10.4)	50.6	
Unknown	3	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	66.7	
Age category 1						
Infant	86	41 (47.7)	39 (45.3)	6 (7.0)	52.3	χ^2 P = 0.7664 (NS)
Toddler and preschooler	253	129 (51.0)	95 (37.5)	29 (11.5)	49.0	
School child	31	17 (54.8)	11 (35.5)	3 (9.7)	45.2	
Age category 2						
Younger than 3 years	251	121 (48.2)	103 (41.0)	27 (10.8)	51.8	χ^2 P = 0.1923 (NS)
Three years or older	119	66 (55.5)	42 (35.3)	11 (9.2)	44.5	
Disease						
Pneumonia	152	77 (50.7)	57 (37.5)	18 (11.8)	49.3	Fisher P = 0.0839 (NS)
Bronchitis	106	49 (46.2)	44 (41.5)	13 (12.3)	53.8	
Upper respiratory inflammation	43	19 (44.2)	21 (48.8)	3 (7.0)	55.8	
Pharyngitis	41	18 (43.9)	20 (48.8)	3 (7.3)	56.1	
Laryngitis	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	50.0	
Sepsis	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0	
Meningitis	4	3 (75.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	25.0	
Sinusitis	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	40.0	
Others (Otitis media)	12	4 (33.3)	7 (58.3)	1 (8.3)	66.7	
Others (except for Otitis media)	42	26 (61.9)	14 (33.3)	2 (4.8)	38.1	
Siblings						
No	143	65 (45.5)	59 (41.3)	19 (13.3)	54.5	χ^2 P = 0.4252 (NS)
Yes	166	83 (50.0)	71 (42.8)	12 (7.2)	50.0	
Unknown	61	39 (63.9)	15 (24.6)	7 (11.5)	36.1	
Group daycare						
No	134	74 (55.2)	52 (38.8)	8 (6.0)	44.8	χ^2 P = 0.0616 (NS)
Yes	171	76 (44.4)	72 (42.1)	23 (13.5)	55.6	
Unknown	65	37 (56.9)	21 (32.3)	7 (10.8)	43.1	
Group daycare (siblings)						
No	33	14 (42.4)	16 (48.5)	3 (9.1)	57.6	χ^2 P = 0.1980 (NS)
Yes	118	65 (55.1)	45 (38.1)	8 (6.8)	44.9	
Unknown	219	108 (49.3)	84 (38.4)	27 (12.3)	50.7	
Previously antibacterial agents						
No	183	101 (55.2)	71 (38.8)	11 (6.0)	44.8	χ^2 P = 0.0370 *
Yes	121	52 (43.0)	52 (43.0)	17 (14.0)	57.0	
Unknown	66	34 (51.5)	22 (33.3)	10 (15.2)	48.5	
Quinolones						
Yes	12	6 (50.0)	6 (50.0)	0 (0.0)	50.0	
Unknown	358	181 (50.6)	139 (38.8)	38 (10.6)	49.4	
Macrorides						
Yes	51	23 (45.1)	20 (39.2)	8 (15.7)	54.9	
Unknown	319	164 (51.4)	125 (39.2)	30 (9.4)	48.6	
Penicillins (including Penem)						
Yes	12	4 (33.3)	6 (50.0)	2 (16.7)	66.7	
Unknown	358	183 (51.1)	139 (38.8)	36 (10.1)	48.9	
Cephems						
Yes	58	24 (41.4)	24 (41.4)	10 (17.2)	58.6	
Unknown	312	163 (52.2)	121 (38.8)	28 (9.0)	47.8	
Carbapenems						
Yes	3	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	100.0	
Unknown	367	187 (51.0)	145 (39.5)	35 (9.5)	49.0	
β -lactams						
Yes	69	27 (39.1)	29 (42.0)	13 (18.8)	60.9	
Unknown	301	160 (53.2)	116 (38.5)	25 (8.3)	46.8	
Others						
Yes	5	2 (40.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	60.0	
Unknown	365	185 (50.7)	142 (38.9)	38 (10.4)	49.3	

Resistant rate (%) = (PISP + PRSP) / (PSSP + PISP + PRSP) × 100

Result of statistical test *: P < 0.05, (NS): Non significant

Pharyngitis and Laryngitis were excepted from statistically tested diseases.

Table 8. Background factors of *H. influenzae*

Background factor	Total Number	<i>H. influenzae</i>						Resistant rate (%)	Statistical test
					β -lactamase (+)				
		BLNAS Number (%)	BLNAI Number (%)	BLNAR Number (%)	sub total Number (%)	BLPAR Number (%)	BLPACR Number (%)		
Total	411	115 (28.0)	69 (16.8)	192 (46.7)	35 (8.5)	18 (4.4)	17 (4.1)	63.5	
Sex									
Male	224	63 (28.1)	35 (15.6)	108 (48.2)	18 (8.0)	11 (4.9)	7 (3.1)	63.8	χ^2
Female	185	52 (28.1)	33 (17.8)	83 (44.9)	17 (9.2)	7 (3.8)	10 (5.4)	62.7	P = 0.8123 (NS)
Unknown	2	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100.0	
Age category 1									
Infant	102	25 (24.5)	12 (11.8)	53 (52.0)	12 (11.8)	7 (6.9)	5 (4.9)	63.7	χ^2
Toddler and preschooler	273	78 (28.6)	49 (17.9)	124 (45.4)	22 (8.1)	10 (3.7)	12 (4.4)	63.4	P = 0.9954 (NS)
School child	35	12 (34.3)	7 (20.0)	15 (42.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	62.9	
Unknown	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100.0	
Age category 2									
Younger than 3 years	297	72 (24.2)	51 (17.2)	147 (49.5)	27 (9.1)	14 (4.7)	13 (4.4)	66.7	χ^2
Three years or older	113	43 (38.1)	17 (15.0)	45 (39.8)	8 (7.1)	4 (3.5)	4 (3.5)	54.9	P = 0.0267*
Unknown	1	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100.0	
Disease									
Pneumonia	194	46 (23.7)	34 (17.5)	94 (48.5)	20 (10.3)	10 (5.2)	10 (5.2)	66.0	Fisher
Bronchitis	114	30 (26.3)	18 (15.8)	53 (46.5)	13 (11.4)	8 (7.0)	5 (4.4)	62.3	P = 0.5790 (NS)
Upper respiratory inflammation	55	22 (40.0)	10 (18.2)	22 (40.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	58.2	
Pharyngitis	50	20 (40.0)	7 (14.0)	22 (44.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	58.0	
Laryngitis	5	2 (40.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	60.0	
Sepsis	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0	
Sinusitis	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	40.0	
Others (Otitis media)	7	3 (42.9)	1 (14.3)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	57.1	
Others (except for Otitis media)	35	10 (28.6)	4 (11.4)	20 (57.1)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	68.6	
Siblings									
No	156	37 (23.7)	31 (19.9)	76 (48.7)	12 (7.7)	8 (5.1)	4 (2.6)	68.6	χ^2
Yes	192	59 (30.7)	26 (13.5)	86 (44.8)	21 (10.9)	9 (4.7)	12 (6.3)	58.3	P = 0.0488*
Unknown	63	19 (30.2)	12 (19.0)	30 (47.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	66.7	
Group daycare									
No	130	37 (28.5)	20 (15.4)	62 (47.7)	11 (8.5)	6 (4.6)	5 (3.8)	63.1	χ^2
Yes	204	55 (27.0)	33 (16.2)	94 (46.1)	22 (10.8)	11 (5.4)	11 (5.4)	62.3	P = 0.8797 (NS)
Unknown	77	23 (29.9)	16 (20.8)	36 (46.8)	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	67.5	
Group daycare (siblings)									
No	29	13 (44.8)	3 (10.3)	11 (37.9)	2 (6.9)	1 (3.4)	1 (3.4)	48.3	χ^2
Yes	135	39 (28.9)	19 (14.1)	60 (44.4)	17 (12.6)	7 (5.2)	10 (7.4)	58.5	P = 0.3125 (NS)
Unknown	247	63 (25.5)	47 (19.0)	121 (49.0)	16 (6.5)	10 (4.0)	6 (2.4)	68.0	
Previously antibacterial agents									
No	203	62 (30.5)	31 (15.3)	92 (45.3)	18 (8.9)	11 (5.4)	7 (3.4)	60.6	χ^2
Yes	136	30 (22.1)	21 (15.4)	72 (52.9)	13 (9.6)	6 (4.4)	7 (5.1)	68.4	P = 0.1437 (NS)
Unknown	72	23 (31.9)	17 (23.6)	28 (38.9)	4 (5.6)	1 (1.4)	3 (4.2)	62.5	
Quinolones									
Yes	11	3 (27.3)	1 (9.1)	5 (45.5)	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (9.1)	54.5	
Unknown	400	112 (28.0)	68 (17.0)	187 (46.8)	33 (8.3)	17 (4.3)	16 (4.0)	63.8	
Macroridides									
Yes	57	12 (21.1)	9 (15.8)	29 (50.9)	7 (12.3)	4 (7.0)	3 (5.3)	66.7	
Unknown	354	103 (29.1)	60 (16.9)	163 (46.0)	28 (7.9)	14 (4.0)	14 (4.0)	63.0	
Penicillins (including Penem)									
Yes	27	8 (29.6)	2 (7.4)	13 (48.1)	4 (14.8)	1 (3.7)	3 (11.1)	55.6	
Unknown	384	107 (27.9)	67 (17.4)	179 (46.6)	31 (8.1)	17 (4.4)	14 (3.6)	64.1	
Cephems									
Yes	61	10 (16.4)	8 (13.1)	39 (63.9)	4 (6.6)	1 (1.6)	3 (4.9)	77.0	
Unknown	350	105 (30.0)	61 (17.4)	153 (43.7)	31 (8.9)	17 (4.9)	14 (4.0)	61.1	
Carbapenems									
Yes	7	2 (28.6)	0 (0.0)	5 (71.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	71.4	
Unknown	404	113 (28.0)	69 (17.1)	187 (46.3)	35 (8.7)	18 (4.5)	17 (4.2)	63.4	
β -lactams									
Yes	83	18 (21.7)	9 (10.8)	50 (60.2)	6 (7.2)	2 (2.4)	4 (4.8)	71.1	
Unknown	328	97 (29.6)	60 (18.3)	142 (43.3)	29 (8.8)	16 (4.9)	13 (4.0)	61.6	
Others									
Yes	8	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	50.0	
Unknown	403	111 (27.5)	67 (16.6)	190 (47.1)	35 (8.7)	18 (4.5)	17 (4.2)	63.8	

Total Number=BLNAS + BLNAI + BLNAR + β -lactamase (+)Resistant rate (%) = (BLNAI + BLNAR)/(BLNAS + BLNAI + BLNAR + β -lactamase (+)) \times 100

Result of statistical test * : P < 0.05, (NS): Non significant

Pharyngitis and Laryngitis were excepted from statistically tested diseases.

BLNAS: β -lactamase-nonproducing ABPC-susceptible *H. influenzae*, BLNAI: β -lactamase-nonproducing ABPC-intermediate-resistant *H. influenzae*, BLNAR: β -lactamase-nonproducing ABPC-resistant *H. influenzae*, BLPAR: β -lactamase-producing ABPC-resistant *H. influenzae*, BLPACR: β -lactamase-producing CVA/AMPC-resistant *H. influenzae*

Table 9. Background factors of *M. catarrhalis*

Background factor	Total Number (%)
Total	111 (100.0)
Sex	
Male	59 (53.2)
Female	49 (44.1)
Unknown	3 (2.7)
Age category 1	
Infant	42 (37.8)
Toddler and preschooler	61 (55.0)
School child	8 (7.2)
Age category 2	
Younger than 3 years	80 (72.1)
Three years or older	31 (27.9)
Disease	
Pneumonia	25 (22.5)
Bronchitis	35 (31.5)
Upper respiratory inflammation	35 (31.5)
Pharyngitis	31 (27.9)
Laryngitis	4 (3.6)
Sepsis	1 (0.9)
Meningitis	0 (0.0)
Sinusitis	1 (0.9)
Others (Otitis media)	5 (4.5)
Others (except for Otitis media)	9 (8.1)
Siblings	
No	50 (45.0)
Yes	45 (40.5)
Unknown	16 (14.4)
Group daycare	
No	57 (51.4)
Yes	36 (32.4)
Unknown	18 (16.2)
Group daycare (siblings)	
No	7 (6.3)
Yes	33 (29.7)
Unknown	71 (64.0)
Previously antibacterial agents	
No	79 (71.2)
Yes	20 (18.0)
Unknown	12 (10.8)
Quinolones	
Yes	1 (0.9)
Unknown	110 (99.1)
Macrorides	
Yes	3 (2.7)
Unknown	108 (97.3)
Penicillins (including Penem)	
Yes	5 (4.5)
Unknown	106 (95.5)
Cephems	
Yes	12 (10.8)
Unknown	99 (89.2)
Carbapenems	
Yes	0 (0.0)
Unknown	111 (100.0)
β -lactams	
Yes	15 (13.5)
Unknown	96 (86.5)
Others	
Yes	3 (2.7)
Unknown	108 (97.3)

型には耐性菌の占める割合が多く、Hib ワクチンや *S. pneumoniae* ワクチンが公費助成となったことでワクチン接種率が向上し、結果的に耐性菌の占める割合が減少したこと¹⁵⁾、また、経口 β -ラクタム系薬に依存しがちだった *S. pneumoniae* を原因とする疾患治療に TBPM や TFLX といった新しい系統の抗菌薬治療が加わったことにより、偏った抗菌薬治療ではなく、他の系統の抗菌薬治療ができるようになり、選択の幅が広がってきたことが考えられた。

PRSP に対しセフェム系の薬剤には若干の感受性の低下がみられたものの、TBPM, FRPM, CDTR, PAPM, DRPM, MEPM, GRNX, VCM, TFLX の MIC₉₀ は 1 μ g/mL 以下を示しており、ベネム系、カルバベネム系およびキノロン系の薬剤には感受性の低下はみられなかった。

H. influenzae では、2000~2001 年から 2004 年にかけて BLNAR が大幅に増加し (11.4%→43.4%)、その後は横ばいであること、2000~2001 年から 2004 年にかけて BLNAS が大幅に減少し (62.9%→34.3%)、その後は横ばいであることを報告している^{11,13)}。今回の結果では、BLNAR は 46.7% であり 2010 年 (37.8%) と比較すると微増であるが、2004 年と比較すると横ばいである。また、BLNAS は 28.0% であり 2010 年 (33.3%) と比較すると僅かに減少したが、2004 年と比較すると横ばいであった。

BLNAR の頻度が横ばいである一つの原因として、小児科領域における各種ガイドライン⁵⁻⁹⁾が普及途上であることが考えられた。BLNAI+BLNAR および β -ラクタマーゼ産生菌に対し MIC₉₀ が 1 μ g/mL 以下を示した薬剤は、CDTR, CFTM, TBPM, TAZ/PIPC, MEPM, CTRX, CTX, GRNX, LVFX, TFLX であり、最も低かったのは、LVFX, TFLX および GRNX といったキノロン系薬剤であった。キノロン系薬剤は PBP の変異の影響を受けないため、BLNAR に対する MIC₅₀, MIC₉₀ ともに $\leq 0.06 \mu$ g/mL と感受性が良好であった。しかし、近年、小児におけるキノロンの投与量は確実に増加しており、成人領域ではキノロン耐性 *H. influenzae* が検出されていることから¹⁶⁾、小児でのキノロン耐性菌の蔓延を阻止するためにも、一つの系統の薬剤に偏った治療ではなく、他の系統の薬剤も考慮して治療することは非常に重要である。

M. catarrhalis の β -ラクタマーゼ産生率は日本および欧米で 90~100% であり、ペニシリン系薬剤に低感受性であると報告されている¹⁴⁾。今回収集した *M. catarrhalis* の経口 β -ラクタム系薬剤の AMPC, CCL, CPDX および CFTM, 注射 β -ラクタム系薬剤の ABPC, PIPC, CTM および CTRX に対する感受性は低かったが、経口 β -ラクタム系薬剤の CVA/AMPC, CDTR, CFPN, CFDN, TBPM および FRPM, 注射 β -ラクタム系薬剤の TAZ/PIPC, CTX, PAPM, MEPM および DRPM, AZM,

CAM, RKM, LVFX, TFLX および GRNX に対する感受性は良好であった。しかし、今回の収集株のなかに、1 株ではあるがマクロライド系およびキノロン系薬剤の両者に低感受性を示す株が存在した。今後、遺伝子解析等を実施し、詳細が判明した段階で改めて報告する予定である。*M. catarrhalis* による感染症の治療に対しては β -ラクタマーゼに安定な第三世代セフェム系、マクロライド系、テトラサイクリン系、アミノグリコシド系、キノロン系、カルバペネム系、 β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系およびモノバクタム系が有効であることから、実際の治療にはこれらの抗菌薬を選択することになるが、*M. catarrhalis* による感染症の場合、複数菌感染が少なからずあり、他の検出菌の薬剤感受性にも注意して抗菌薬を選択する必要があると考えられた。

以上、小児科領域耐性菌研究会に参加した全国の施設より 2012 年に分離された *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *M. catarrhalis* の各種抗菌薬に対する感受性を測定したところ、いずれの菌種においても明らかな耐性菌の増加は認められなかった。しかし、*M. catarrhalis* ではマクロライド系およびキノロン系薬剤に感受性の低い株が 1 株検出され、今後、その動向には注視が必要と考えられた。

今後も小児由来感染症原因菌に対するサーベイランスを継続し、臨床現場に対して薬剤耐性に関する有用な情報を提供していくべきであると考ええる。

謝 辞

今回の調査にあたってご協力賜りました諸先生に厚く御礼申し上げます。

青木知信(福岡市立こども病院小児感染症科), 秋田博伸(秋田医院), 安藤はるひ(はるひこどもクリニック), 岩田敏(慶應義塾大学医学部感染制御センター), 尾内一信(川崎医科大学附属病院小児科), 大石智洋(新潟県立新発田病院小児科), 大友義之(順天堂大学医学部附属練馬病院小児科), 岡田賢司(国立病院機構福岡病院小児科), 岡田隆滋(国立病院機構香川小児病院小児科), 岡田隆文(国立病院機構東京医療センター小児科), 川村尚久(大阪労災病院小児科), 小鹿学(富士吉田市立病院小児科), 坂田宏(旭川厚生病院小児科), 佐野友昭(山梨赤十字病院小児科), 清水恒広(京都市立病院感染症内科/小児科), 城裕之(横浜労災病院小児科), 田中美紀(福岡大学医学部小児科), 高柳玲子(東北労災病院小児科), 田島剛(博慈会記念総合病院小児科), 種田陽一(稲沢市民病院小児科), 野々山勝人(のんのキッズクリニック), 春田恒和(神戸市立医療センター中央市民病院小児科/感染症科), 番場正博(横須賀共済病院小児科), 星野直(千葉県こども病院感染症科), 松原啓太(国立病院機構東京医療センター小児科), 森川嘉郎(森川こどもクリニック), 山口禎夫(国立病院機構栃木病院感染アレルギー科/小児科)(五十音順, 敬称略, 調査実施時の所属)

利益相反自己申告: 佐藤吉壮, 豊永義清, 花木秀明, 砂川慶介は, 塩野義製薬株式会社, 第一三共株式会社, 大日本住友製薬株式会社, 中外製薬株式会社, 富山化学工業株式会社, Meiji Seika ファルマ株式会社から研究資金等の援助を受けている。

文 献

- 1) 紺野昌俊, 生方公子: ペニシリン耐性肺炎球菌。ペニシリン耐性研究会, 東京, 1997
- 2) Klein J O: Bacterial pneumonias. In Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed. WB Saunders, Philadelphia, 2004; 299-310
- 3) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard. Seventh Edition. M7-A7. CLSI, Wayne, Pa, 2006
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. M100-S17. CLSI, Wayne, Pa, 2007
- 5) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会 編: Guideline for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2004, 日本小児呼吸器疾患学会・日本小児感染症学会, 東京, 2004
- 6) 小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会 編: 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2006 年版, 日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会・日本耳鼻咽喉科感染症研究会, 東京, 2006
- 7) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会 編: Guideline for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2007, 日本小児呼吸器疾患学会・日本小児感染症学会, 東京, 2007
- 8) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会 編: Guideline for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2011, 日本小児呼吸器疾患学会・日本小児感染症学会, 東京, 2011
- 9) 小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会 編: 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009 年版, 日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会・日本耳鼻咽喉科感染症研究会, 東京, 2009
- 10) Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Nonoyama M, Oishi T, Sunakawa K: Nationwide survey of the development of drug-resistant pathogens in the pediatric field: drug sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* in Japan. J Infect Chemother 2009; 15: 396-401
- 11) Sakata H, Toyonaga Y, Sato Y, Hanaki H, Nonoyama M, Oishi T, et al: Nationwide survey of the development of drug-resistance in the pediatric field: drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* in Japan. J infect Chemother 2009; 15: 402-9
- 12) Tajima T, Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Sunakawa K: Nationwide survey of the development of drug-resistant pathogens in the pediatric field in 2007 and 2010: drug sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* in Japan (second report). J Infect Chemother 2013; 19: 510-6
- 13) Hoshino T, Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Sunakawa K: The Drug-Resistant Pathogen Surveillance Group in Pediatric Infectious Disease: Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric

- field in 2007 and 2010: drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* in Japan (second report). *J Infect Chemother* 2013; 19: 495-503
- 14) 日本小児感染症学会 編：日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2012, 第3版, 日本小児感染症学会, 東京, 2012
- 15) Otsuka T, Chang B, Shirai T, Iwaya A, Wada A, Yamanaka N, et al; SADO-study Working Group: Individual risk factors associated with nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: A Japanese birth cohort study. *Pediatr Infect Dis* 2013; 32: 709-14
- 16) 横田伸一, 佐藤 清, 吉田 繁, 藤井暢弘：フルオロキノロン耐性 *Streptococcus pneumoniae* の検出状況と分子疫学的検討。感染症誌 2004; 78: 428-34

Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric field in 2012: Drug sensitivity of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in Japan

Yoshitake Sato^{1,5)}, Yoshikiyo Toyonaga^{2,5)}, Hideaki Hanaki³⁾ and Keisuke Sunakawa^{4,5)}

¹⁾ Department of Pediatrics, Fuji Heavy Industries Health Insurance Society Ota Memorial Hospital, 455-1 Oshima-cho, Ota, Gunma, Japan

²⁾ Department of Pediatrics, Saitama Sekishinkai Hospital

³⁾ The Kitasato Institute, Kitasato University Research Center for Anti-infectious Drugs

⁴⁾ The Kitasato Institute, Kitasato University Research Organization for Infection Control Sciences

⁵⁾ The Drug-resistant Pathogen Surveillance Group in Pediatric Infectious Disease

We investigated drug susceptibilities to various antimicrobial drugs of 370 isolates of *Streptococcus pneumoniae*, 411 of *Haemophilus influenzae*, and 111 of *Moraxella catarrhalis*, which were isolated from pediatric patients with respiratory tract infections (upper respiratory inflammation, bronchitis, and pneumonia), meningitis, or sepsis at 22 sites that participated in the Japanese nationwide Drug-Resistant Pathogen Surveillance Group in Pediatric Infectious Disease between January and June 2012. The frequency of resistant bacterium isolation and the patient's background factors were also examined.

For *S. pneumoniae*, the isolation frequency of penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), penicillin-intermediate-resistant *S. pneumoniae* (PISP), and penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) was 50.5%, 39.2%, and 10.3%, respectively. The isolation frequency of PISP + PRSP was 49.5%. The following drugs displayed an MIC₉₀ of $\leq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ against PRSP: tebipenem (TBPM), faropenem (FRPM), cefditoren (CDTR), panipenem (PAPM), doripenem (DRPM), meropenem (MEPM), garenoxacin (GRNX), vancomycin (VCM), and tosufloxacin (TFLX).

For *H. influenzae*, the isolation frequency of β -lactamase-nonproducing ABPC-susceptible *H. influenzae* (BLNAS), β -lactamase-nonproducing ABPC-intermediate-resistant *H. influenzae* (BLNAI), β -lactamase-nonproducing ABPC-resistant *H. influenzae* (BLNAR), β -lactamase-producing ABPC-resistant *H. influenzae* (BLPAR), and β -lactamase-producing CVA/AMPC-resistant *H. influenzae* (BLPACR) was 28.0%, 16.8%, 46.7%, 4.4%, and 4.1%, respectively. The isolation frequency of BLNAI + BLNAR was 63.5%. The following drugs displayed an MIC₉₀ of $\leq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ against BLNAI + BLNAR and β -lactamase-producing bacteria: CDTR, cefteram (CFTM), TBPM, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), MEPM, ceftriaxone (CTRX), cefotaxime (CTX), GRNX, levofloxacin (LVFX), and TFLX.

For *M. catarrhalis*, favorable susceptibility to the following drugs was noted: combinations of β -lactamase inhibitors and synthetic penicillins, third-generation cepheems, carbapenems, macrolides, and quinolones. One strain, however, showed a low sensitivity to macrolides and quinolones.

A significant difference in the isolation frequency of antimicrobial-resistant *S. pneumoniae* was found depending on the existence of previous antibacterial agent usage, and that of antimicrobial-resistant *H. influenzae* was found depending on the age category (younger than 3 years, 3 years or older) and the existence of siblings.