

原著

当院小児科における最近5年間の肺炎球菌の
分離状況と抗菌薬感受性

川口 将宏¹⁾ 西村 直子¹⁾ 武内 俊¹⁾
服部 文彦¹⁾ 堀場 千尋¹⁾ 後藤 研誠¹⁾
細野 治樹¹⁾ 竹本 康二¹⁾ 尾崎 隆男¹⁾

要旨 最近5年間(2008~2012年度)に当院小児科を受診した955例から分離された肺炎球菌955株について検討した。分離は0~3歳児で70%を占め、分離株数は2010年度以降減少傾向を示した。ペニシリン耐性率(PISP+PRSP)は2010年度までは60%前後であったが、2011年度46%、2012年度32%と低下傾向を示した。その他、22種類の抗菌薬のMIC値に変化はみられなかった。IPDは23例(2.4%)であり、調査できた13分離株中10株(77%)がPCV13のカバーする血清型であった。

はじめに

Streptococcus pneumoniae (肺炎球菌)は、小児における気道感染症の起原菌として重要な位置を占める。また、髄膜炎・敗血症などの侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal disease: IPD)を起こし、重大な転帰をたどることもある。わが国において、1990年代にペニシリン耐性肺炎球菌(penicillin resistant *S. pneumoniae*: PRSP)の増加が報告され問題となった¹⁾。しかし、2005年頃よりペニシリンに対する感受性の改善が指摘されるようになっており^{2,3)}、小児から分離された肺炎球菌の薬剤感受性の実態を把握することが必要である。

近年、世界的に小児に対する肺炎球菌結合型ワクチン(pneumococcal conjugate vaccine: PCV)の普及が進み、肺炎球菌感染症の動向に変化が生じている。米国においては、2000年に7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)が導入された後にワ

クチン血清型によるIPDの減少がみられた一方⁴⁾、非ワクチン血清型による感染症の増加が報告された⁵⁾。2010年にPCV7に替わってPCV13が導入され、その後は追加された血清型による感染症の減少が報告されている⁶⁾。わが国では、2010年2月にPCV7が任意接種ワクチンとして導入され、2010年11月の公費助成の開始により接種率は上昇した。2013年4月から定期接種となり、2013年11月には13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)への切り替えが行われた。わが国におけるIPD発生数や分離株の血清型分布の動向には注意が必要である。

今回、2008~2012年度の最近5年間に当科で分離された肺炎球菌の薬剤感受性を調査するとともに、IPD例の臨床的検討およびその分離株の莢膜血清型を調査したので報告する。

1. 対象と方法

2008年4月~2013年3月の5年間に当院小児科

Key words : 肺炎球菌, 薬剤感受性, 肺炎球菌ワクチン, 血清型

1) 江南厚生病院こども医療センター

[〒483-8704 江南市高屋町大松原137]

を受診した患者 955 例より分離された肺炎球菌 955 株を対象とした。分離用検体は咽頭拭い液 697 株、鼻腔拭い液 234 株、喀痰 1 株、血液 23 株であり、血液を含む複数の検体から菌が分離された 3 例では血液より分離された株のみを対象とした。また、1 カ月以内の同一例からの分離は対象から除外した。血液から肺炎球菌が分離された 23 例を IPD として後方視的に臨床的検討を行い、このうち 13 例で分離株の血清型が調査できた。なお、分離株の薬剤感受性および血清型の調査は当院臨床研究審査委員会の許可を得ている。

1. 分離同定

検体を 5% ヒツジ血液加トリプチケース培地 (BBL) に塗布して 37°C 24 時間好氣的に培養し、 α 溶血を示すコロニーをさらに同培地上において純培養を行った。分離されたグラム陽性双球菌のなかで、オプトヒン感受性試験 (日水製薬) に感受性であり、胆汁酸溶解試験で溶菌するものを肺炎球菌と同定した。

2. 薬剤感受性

日本化学療法学会標準法に準じ、ドライプレートを用いた微量液体希釈法で各種抗菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。2008 年度は benzylpenicillin (PCG), ampicillin (ABPC), cefditoren (CDTR), cefpodoxime (CPDX), ceftriaxone (CTRX), cefotaxime (CTX), erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), clindamycin (CLDM), minocycline (MINO), faropenem (FRPM), panipenem (PAPM), imipenem (IPM), vancomycin (VCM), levofloxacin (LVFX) の 15 種抗菌薬、2009~2012 年度は PCG, ABPC, piperacillin (PIPC), cefotiam (CTM), CDTR, CTRX, cefpirome (CPR), cefepime (CFPM), ceftazidime (CZOP), PAPM, meropenem (MEPM), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), CAM, CLDM, tosufloxacin (TFLX), LVFX, VCM の 17 種抗菌薬について測定した。薬剤の感受性判定は臨床・検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI) の判定基準を参照した。PCG の感受性については CLSI 2007 年の定義に準じて判定を行い、MIC 0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下を PSSP (penicillin suscep-

tible *S. pneumoniae*), MIC 0.12~1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を PISP (penicillin intermediately resistant *S. pneumoniae*), MIC 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を PRSP とした。PISP と PRSP をペニシリン耐性株として検討した。

3. 莢膜血清型

肺炎球菌莢膜型別免疫血清「生研」(デンカ生研)を用いたスライド凝集法により、莢膜血清型の判定を行った。スライド凝集法では 13, 26, 30, 37, 42, 43, 44, 45 型を除く 1~47 型を判定可能であるが、亜型の判定はできない。スライド凝集法を行った菌株について、「国内の小児における肺炎球菌莢膜血清型の疫学的検討 (ニューモキヤッチ)」(主任研究者: 国立病院機構三重病院 藤澤隆夫) に登録し、莢膜膨化法による血清型判定を併せて行った。

II. 結 果

1. 年齢別分離株数

分離は低年齢の児に多く、1 歳児からの分離が 226 株 (23.7%) と最も多く、0~3 歳児で全体の 70.3% を占めた (図 1)。

2. 年度別分離株数およびペニシリン感受性 (図 2)

年度別分離株数は 2008 年度 241 株、2009 年度 287 株、2010 年度 185 株、2011 年度 137 株、2012 年度 105 株であり、2010 年度以降の減少を認めた。ペニシリン耐性率 (PISP+PRSP) は 2008 年度 59.3%、2009 年度 61.0%、2010 年度 61.1%、2011 年度 46.0%、2012 年度 32.4% と低下傾向を示した。

3. 薬剤感受性成績 (表 1)

多くのペニシリン系、セフェム系抗菌薬が良好な感受性を示したが、ABPC, CPDX, CTM の耐性率はそれぞれ 21.6%、70.1%、32.1% と高値であった。EM, CAM, CLDM, MINO もそれぞれ 89.2%、91.9%、57.5%、83.8% と高い耐性率を示した。FRPM, PAPM, IPM, MEPM のカルバペネム系抗菌薬はすべて感受性良好で、MEPM の 1 株を除くすべての株が MIC 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。LVFX, TFLX および VCM の感受性も良好であった。PCG 以外の 22 種抗菌薬の感受性は 5

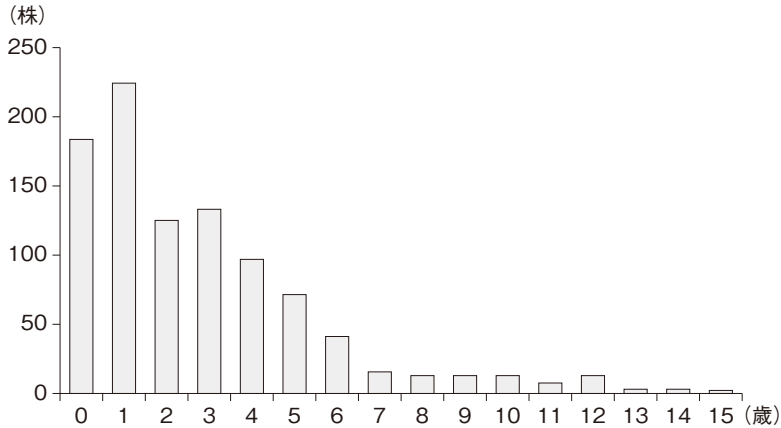


図 1 年齢別肺炎球菌分離株数 (n=955)

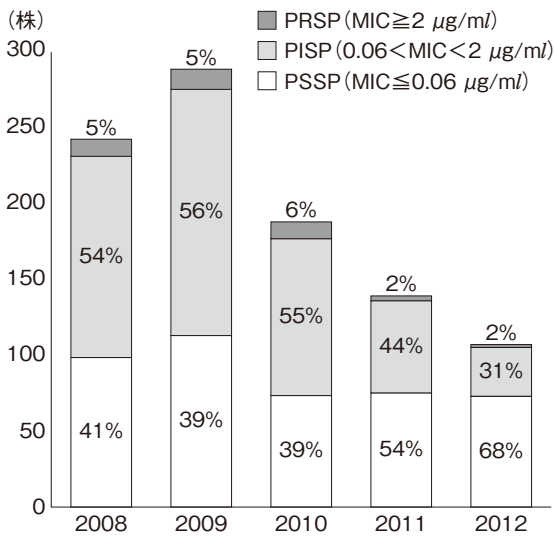


図 2 年度別肺炎球菌分離株数およびペニシリン感受性 (n=955)

年間で大きな変化がみられなかった。

4. IPD 例の臨床的検討

IPD は 23 例 (全体の 2.4%) 認められた。2008 年度 3 例, 2009 年度 12 例, 2010 年度 1 例, 2011 年度 2 例, 2012 年度 5 例であり, 小児科入院患者数に占める割合は 2008 年度 0.21%, 2009 年度 0.68%, 2010 年度 0.05%, 2011 年度 0.09%, 2012 年度 0.41% であった。PCV 導入後も IPD は一定数の発生をみた。菌血症のみの症例が 17 例, 肺炎が 6 例であり, 髄膜炎例は認めなかった。IPD 症例

は男児に多く (男:女=14:9), 年齢中央値は 1.5 歳 (4 カ月~12 歳 10 カ月) であった。2 歳未満で 69.6% (16/23) を占め, 5 歳以上は 12 歳の 1 例のみであった (図 3)。12 歳の IPD 症例はダウン症を基礎疾患にもち, 中耳炎に続発して菌血症を発症した。

入院病日は中央値 2 日 (1~12 日) であり発症早期に入院する例が多く, 全例で 39°C 以上の高熱を呈した (39.9±0.6°C)。入院時の CRP は中央値 6.17 (0.06~28.09) mg/dl と症例によって差がみられた。白血球数は中央値 22,800 (13,700~46,100)/ μ l と全例で上昇がみられた。1 例は低 γ グロブリン血症を認めた。2 例 (8.7%) に PCV7 接種歴があり, 1 例は 4 回接種済, もう 1 例は 3 回接種済であった。抗菌薬療法は全例でペニシリン系またはセフェム系抗菌薬で開始され, 培養結果が確定後に 6 例で PAMP に変更された。合併症に熱性けいれんが 4 例, 中耳炎が 1 例認められたが, 全例後遺症なく治癒した。

5. IPD からの分離株の検討

IPD からの分離株 23 株のペニシリン感受性は PSSP 56.5% (13/23), PISP 39.1% (9/23), PRSP 4.3% (1/23) であった。非 IPD 例のペニシリン感受性は PSSP 44.4% (414/932), PISP 51.2% (477/932), PRSP 4.4% (41/932) であり, 有意差はみられなかったが, 非 IPD 例と比較して IPD 例では PSSP の割合が多く, PISP が少なかった。他の抗菌薬に対する感受性については, 非 IPD 例との間

表 1 肺炎球菌分離株の MIC 分布と薬剤耐性率*

	n	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										耐性率 (%)
		≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16	
PCG	955 (23)	427 (13)	31	130 (2)	98 (3)	227 (4)	41 (1)	1				55.3
ABPC	955 (23)	495 (17)			119	135 (2)	178 (3)	26 (1)	2			21.6
PIPC	714 (20)	396 (13)			75 (1)	160 (3)	79 (3)	3	1			0.6
CVA/AMPC	714 (20)	487 (15)			153 (1)	63 (4)	9	2				0.3
CTX	241 (3)	11 (1)	8	50 (1)	76 (1)	87	5	4				3.7
CTRX	955 (23)	396 (13)			322 (5)	211 (4)	11 (1)	13	2			2.7
CPDX	241 (3)	10 (1)	3	19	40 (1)	60	92 (1)	17				70.1
CDTR	955 (23)	397 (14)		350 (3)	172 (6)	20	15		1			3.8
CTM	714 (20)	307 (10)			110 (2)	68 (2)	114 (2)	99 (2)	16 (2)			32.1
CPR	714 (20)	386 (13)			286 (5)	33 (2)	8	1				1.3
CFPM	714 (20)	223 (8)			267 (5)	194 (7)	29		1			4.2
CZOP	714 (20)	288 (11)			260 (3)	130 (5)	25 (1)	9	2			5.0
FRPM	241 (3)	111 (3)	29	64	37							0
PAPM	955 (23)	952 (22)		3 (1)								0.3
IPM	241 (3)	185 (3)	52	4								1.7
MEPM	714 (20)	526 (15)		164 (4)	23 (1)	1						3.4
EM	241 (3)	1	22 (1)	3		10	32	31	17 (2)	7	118	89.2
CAM	955 (23)	70 (1)		7	39 (1)	104 (1)	38	214 (4)	62 (3)	421 (13)		91.9
CLDM	955 (23)	304 (4)		102 (4)	8	5	15 (1)	521 (14)				57.5
MINO	241 (3)	8 (1)	20 (1)		1		10	54	113 (1)	35		83.8
LVFX	955 (23)	3			22 (1)	667 (14)	261 (8)		2			0.2
TFLX	714 (20)	499 (13)		198 (7)	15			1	1			0.3
VCM	955 (23)	14 (2)		626 (13)	315 (8)							0

□ susceptible ◻ intermediate ■ resistant

() 内は IPD からの分離株

*intermediate + resistant

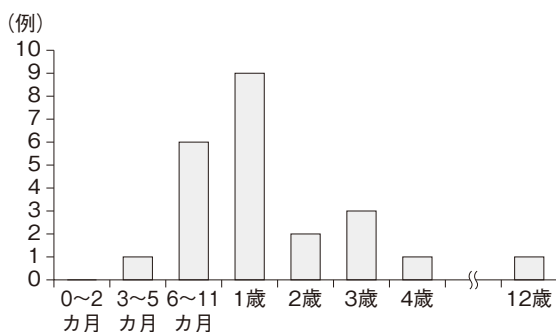


図 3 年齢別 IPD 患者数 (n=23)

に違いはみられなかった (表 1)。表 2 に調査できた IPD 例からの分離株 13 株の血清型を示す。6B 型 2 株, 9V 型 1 株, 19F 型 1 株と PCV7 のカバーする血清型が 31% (4/13) を占め, 6A 型 3 株, 19A 型 2 株, 1 型 1 株と PCV13 のカバーする血清型は 77% (10/13) を占めた。24F 型 2 株, 38 型 1 株と非ワクチン血清型は 23% (3/13) であり, PCV7 3 回接種後に IPD を発症した 1 例は 24F 型であった。スライド凝集法と莢膜膨化法の血清型判定の結果に矛盾はなかった (表 2)。

表 2 IPD 例から分離された肺炎球菌の血清型 (n=13)

検体採取年月	血清型		関連する PCV
	スライド凝集法	莢膜膨化法	
2008年12月	9	9V	7
12月	1	1	13
2009年2月	6	6B	7
6月	19	19F	7
8月	24	24F	なし
12月	6	6B	7
12月	6	6A	13
2010年2月	6	6A	13
5月	6	6A	13
2011年6月	19	19A	13
8月	19	19A	13
2012年6月	38	38	なし
2013年1月*	24	24F	なし

…… 2010年2月 PCV7 導入

*PCV7 を 3 回接種後に菌血症を発症

III. 考 察

PRSP による感染症が注目されるようになった 1990 年代以降, 小児患者から分離された肺炎球菌の薬剤感受性が全国で調査されてきた. 1990~1995 年に行われた中村の調査¹⁾では, ペニシリン耐性株 (PISP+PRSP) の割合は 1990 年の 24.0% から年々増加し, 1995 年には 59.3% に達した. 石川らの報告⁷⁾も同様に, ペニシリン耐性株は 1995 年の 50.5% から 1998 年の 69.7% に増加していた. しかし近年になって, 肺炎球菌のペニシリン感受性はむしろ改善しているという報告がみられるようになった. 玉木らの報告²⁾では, PSSP の割合は 2001~2005 年の 15% から 2006~2010 年の 38% と増加し, 坂田の報告³⁾では, PSSP は 2001~2005 年の 28.7% から 2006~2010 年の 45.7% と増加した. 1997 年 6~8 月と 2002~2003 年の 1 年間に当センターにおいて行った 2 回の調査^{8,9)}では, ペニシリン耐性 (PISP+PRSP) 率はそれぞれ 67%, 72% と高かったが, 本調査ではペニシリン感受性の改善が認められている. ペニシリン感受性改善の理由の一つとして, 薬剤感受性成績に基づく抗菌薬適正投与の普及があげられている. 抗菌薬の

適正使用は耐性菌が選択され増殖する機会を減らし, ペニシリン感受性の改善につながっていると思われる. その他の理由として, PCV の導入が考えられる. PCV7 がカバーする血清型の肺炎球菌はペニシリン耐性率の高いことが知られており^{10,11)}, PCV7 導入による, ワクチンがカバーする血清型の肺炎球菌感染症の減少が感受性改善に影響している可能性がある. 本成績では, 肺炎球菌の分離株数は 2010 年度以降減少傾向を認めている. 血清型が調査されていないのであくまでも推定であるが, PCV のカバーする血清型の分離株数減少の影響と考えている.

ペニシリン以外の各種抗菌薬の感受性については, 当センターの 2002~2003 年の調査⁹⁾や生方らの 1998~2000 年の報告¹²⁾と比較して, MIC 分布に明らかな変化は認めなかった. 多くのセフェム系抗菌薬およびカルバペネム系抗菌薬, そして VCM に良好な感受性を示した. 一方, マクロライド系抗菌薬, CLDM には高い耐性率を示しており, この傾向はこれまでの報告^{9,12)}と一致している.

小児 IPD 由来の肺炎球菌の遺伝子変異を検討した生方らの報告¹³⁾では, ペニシリン結合蛋白の 3 遺伝子すべてに変異がみられる gPRSP の割合が, 2006 年度の 46% から 2010 年度の 55% に増加し, 遺伝子変異をもたない gPSSP は 15% から 8% へ減少していた. 本調査における IPD 例では, PSSP の割合が高く, ペニシリン以外の抗菌薬の感受性に関しても IPD と非 IPD で違いはみられなかった. IPD 例の薬剤感受性の動向には, 今後とも注視していきたい.

小児の IPD 例は 3 歳以下が多く, 特に乳児期後半から 1 歳代に多いとされており¹⁴⁾, 今回のわれわれの調査でも同様の分布であった. 生後 6 カ月以降に増加がみられ, PCV の 3 回接種をできるだけ早期に完了することの重要性が示唆された. 臨床成績からは, 発症早期の 39°C 以上の高熱と白血球数増多を呈する症例では IPD を考慮した診療が必要と思われた. 幸い, 本調査期間に IPD の髄膜炎例はなかったが, 髄膜炎の除外診断の重要性には変わりはない. IPD の治療において, 6 例で感受性試験の結果を待たずに PAMP へ変更され

ていた。しかし、22株(96%)がABPCのMIC $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ に分布していたことと、CTMを除く注射用セフェム系抗菌薬にも良好な感受性を示したことから、非髄膜炎例の治療としてペニシリン系またはセフェム系抗菌薬を用いることに問題はなく、臨床効果の有無と薬剤感受性成績から抗菌薬変更の必要性を決定すればよいと思われた。

わが国においてPCV7の導入後IPDの減少がみられている。5歳未満人口10万人当たりの罹患率は、2008~2010年の平均と2012年で、髄膜炎が2.8から0.8、非髄膜炎IPDが22.6から10.6と減少した¹⁴⁾。しかし、非ワクチン血清型によるIPDの増加が懸念されており、特に19A型、15A型、22F型によるIPDの増加がみられている¹¹⁾。今回血清型を調査できた13例のIPDにおいて、PCV7接種が開始された2010年2月以降はPCV7のカバーする血清型は認めず、PCV13で追加された血清型および非ワクチン血清型のみであった。また、PCV7を接種していたにもかかわらずIPDを発症した症例を2例認め、血清型の調査できた1例はPCV13にも含まれない24F型であった。今回、症例数は少ないものの、全国調査¹¹⁾と同様の傾向が確認できたことは、PCV13の接種率の向上およびPCV7接種完了児へのPCV13追加接種¹⁵⁾の必要性を示唆するものである。

肺炎球菌の莢膜血清型判定法には、莢膜膨化法とスライド凝集法がある。莢膜膨化法は、肺炎球菌と型特異抗莢膜血清が反応して起きる膨化反応を顕微鏡下に確認して行う判定法である。手技に手間がかかり、判定には熟練を要するが、亜型の判定が可能である。一方、スライド凝集法は、抗原抗体反応による凝集塊を肉眼的に観察するもので、手技が簡便で一般病院においても実施可能であるが、亜型の判定はできない¹⁶⁾。今回の調査では、2つの判定法の結果に矛盾はなかった。6型と19型はそれぞれ2つの亜型(6A・6B, 19A・19F)にわたって分離頻度が多いが、それらの亜型はPCV13に含まれている。血清型がわかれば、亜型の判定がされなくともPCV13の有効性評価に利用可能なので、スライド凝集法は有用な判定法と考えられた。

結 語

当院小児科における最近5年間の肺炎球菌の調査で、分離株数の減少傾向とペニシリン耐性率の低下傾向を認めた。IPDは2.4%に認められ、調査できた株の77%がPCV13のカバーする莢膜血清型であった。

本論文の要旨は第117回日本小児科学会学術集会(2014年4月、愛知)において発表した。

謝辞:本研究に協力していただいた当院臨床検査技術科 中根一匡先生、舟橋恵二先生、岩田泰先生、野田由美子先生、河内誠先生に深謝いたします。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 中村 明:小児科臨床より分離された *Streptococcus pneumoniae* のペニシリン耐性および多剤耐性化状況. 感染症学雑誌 71: 421-429, 1997
- 2) 玉木久光, 他:小児鼻咽腔由来肺炎球菌薬剤感受性の推移—東京都立墨東病院小児科2001~2010年入院患者を対象に一. 小児感染免疫 23: 407-412, 2011
- 3) 坂田 宏:2001~2010年までの *Streptococcus pneumoniae* の β -lactam 抗菌薬に対する感受性の変動. 小児感染免疫 23: 395-400, 2011
- 4) Whitney CG, et al: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 348: 1737-1746, 2003
- 5) Hsu KK, et al: Changing serotypes causing childhood invasive pneumococcal disease: Massachusetts, 2001-2007. Pediatr Infect Dis J 29: 289-293, 2010
- 6) Kaplan SL, et al: Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 32: 203-207, 2013
- 7) 石川信泰, 他:洗浄喀痰由来のインフルエンザ菌および肺炎球菌の薬剤感受性成績. 日小呼誌 11:

- 138-144, 2000
- 8) 中根一匡, 他: 当院小児科において分離された肺炎球菌の薬剤感受性について. 医学検査 48: 1079-1082, 1999
 - 9) 後藤研誠, 他: 肺炎球菌が分離された小児気道感染症の臨床のおよび細菌学的検討. 小児感染免疫 16: 261-267, 2004
 - 10) 成相昭吉, 他: 7価肺炎球菌結合型ワクチンが導入された2010年における乳幼児下気道感染症例の上咽頭から検出された肺炎球菌の疫学. 日小児会誌 117: 1759-1766, 2013
 - 11) 常 彬, 他: 小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の細菌学的解析から見た肺炎球菌結合型ワクチンPCV7の効果. IASR 34: 64-66, 2013
 - 12) 生方公子, 他: 本邦において1998年から2000年間に分離された *Streptococcus pneumoniae* の分子疫学解析—肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ—. 日化療会誌 51: 60-70, 2003
 - 13) 生方公子, 他: 全国規模で収集した侵襲性感染症由来・肺炎球菌の分子疫学解析: ワクチン接種の基盤となる莢膜型と薬剤耐性化状況. 重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析, その診断・治療に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症等研究事業 平成23年度総括・分担研究報告書. 2012, 13-25
 - 14) 庵原俊昭, 他: 「小児細菌性髄膜炎および全身性感染症調査」に関する研究. 新しく開発されたHib, 肺炎球菌, ロタウイルス, HPV等の各ワクチンの有効性, 安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症等研究事業 平成24年度総括・分担研究報告書. 2013, 9-15
 - 15) Grimpel E, et al: Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddler dose to children immunized with PCV7 as infants. Vaccine 29: 9675-9683, 2011
 - 16) 藤本秀士, 他: スライド凝集法および免疫ドットプロット法による肺炎球菌莢膜型別の試み. 九州大学医学部保健学科紀要 3: 39-45, 2004

***Streptococcus pneumoniae* isolation and antimicrobial susceptibility in
pediatrics department of a hospital during the recent 5 years**

Masahiro KAWAGUCHI, Naoko NISHIMURA, Suguru TAKEUCHI, Fumihiko HATTORI,
Kazuhiro HORIBA, Kensei GOTOH, Haruki HOSONO, Koji TAKEMOTO, Takao OZAKI

Department of Pediatrics, Konan Kosei Hospital

We investigated 955 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from 955 patients who attended the Pediatrics Department of Konan Kosei Hospital during the recent 5 years (2008-2012). About 70% of all isolates were obtained from children aged 0-3 years old, and the number of the isolates showed a tendency to decrease after 2010. Although the PCG resistance (PISP+PRSP) rate was around 60% until 2010, it showed a decrease to 46% in 2011 and decreased further to 32% in 2012. In contrast, no changes were noted in the MICs of 22 other antimicrobial agents. Invasive *S. pneumoniae* infection was found in 23 patients (2.4%). Among 13 isolates of them investigated for capsular serotypes, 10 strains (77%) had serotypes covered by the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13).

(受付: 2014年7月4日, 受理: 2014年9月1日)

* * *