

原著

当院の小児呼吸器感染症患者における
Haemophilus influenzae の
薬剤感受性状況と背景因子阿部 久瑠美^{1,2)} 遠藤 美緒^{1,2)} 川野 晋也^{3,4)} 森田 孝次^{5,6)}
水野 克己^{5,6)} 渡邊 徹^{1,2)} 佐々木 忠徳²⁾

要旨 2014年3月24日から11月30日に当院に入院し呼吸器感染症と診断された小児から分離された *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 56株を対象に、*H. influenzae* の薬剤感受性とその背景因子を探索するために診療録より後方視的に調査した。また、背景因子として、年齢(3歳未満, 3歳以上)、同胞の有無、集団保育の有無、入院前2週間以内の抗菌薬使用の有無を調査した。

H. influenzae 56株での β -lactamase-nonproducing ampicillin-susceptible *H. influenzae* (BLNAS), β -lactamase-nonproducing ampicillin-intermediately resistant *H. influenzae* (BLNAI), β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR), β -lactamase-producing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLPAR) および β -lactamase-producing clavulanic acid/amoxicillin-resistant *H. influenzae* (BLPACR) の割合は、それぞれ17株(30.4%), 12株(21.4%), 17株(30.4%), 4株(7.1%) および6株(10.7%)であった。 β -lactamase非産生耐性菌(BLNAI+BLNAR) および β -lactamase産生菌(BLPAR+BLPACR) の割合は、それぞれ29株(51.8%), 10株(17.8%)であり、当院は過去の報告と比較して β -lactamase産生菌の割合が多い傾向にあった。BLNAI, BLNAR, BLPAR, BLPACRに対しMIC₉₀が $1\mu\text{g/mL}$ 以下を示した薬剤は、ceftriaxone, cefditoren, ciprofloxacin, levofloxacinの4薬剤であった。

H. influenzae が分離された56人において、入院前2週間以内の抗菌薬の使用の有無は、使用ありが25人(44.6%)であった。抗菌薬使用群では、BLNASの分離頻度が有意に低く、 β -lactamase産生菌の分離頻度が有意に高かった。

H. influenzae の薬剤感受性サーベイランスは、抗菌薬適正使用と耐性菌の増加防止のために重要と考えた。

はじめに

Haemophilus influenzae (*H. influenzae*) は小児

細菌感染症の代表的な原因菌である¹⁾。本邦において、従来問題となっていた ampicillin (ABPC) 耐性 *H. influenzae* は、 β -lactamase-producing

Key words : 小児, *Haemophilus influenzae*, 薬剤耐性, β -lactamase産生菌, 背景因子

1) 昭和大学江東豊洲病院薬局 3) 同 どもセンター小児外科 5) 同 どもセンター小児内科
〔〒135-8577 東京都江東区豊洲5-1-38〕

2) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座 4) 同 医学部外科学講座小児外科学部門 6) 同 小児科学講座

ABPC-resistant *H. influenzae* (BLPAR) であった²⁾。しかし、2000年以降、セフェム系抗菌薬の使用増加に伴い、 β -lactamase-nonproducing ABPC-resistant *H. influenzae* (BLNAR) が急速に増加してきた²⁾。全国で行われたサーベイランスでは、BLNARの分離頻度が2000～2001年は11.4%、2004年は43.4%と大幅に増加し、2012年は46.7%であったことが報告されている³⁾。BLNARはpenicillin binding protein (PBP) 3をコードする*ftsI*遺伝子の変異し、PBP3の構造変化により β ラクタム系抗菌薬に耐性を示す。近年、さらに β -lactamaseを産生し、*ftsI*遺伝子変異も併せ持つ β -lactamase-producing clavulanic acid/amoxicillin-resistant *H. influenzae* (BLPACR)の分離例も増加している²⁾。このように、*H. influenzae*の β ラクタム系抗菌薬に対する耐性機序は以前と比べ複雑化しており、これまで推奨されてきた抗菌薬では効果が認められない例が増加している²⁾ため、耐性菌分離状況や薬剤感受性の動向に留意する必要がある。また、*H. influenzae*のABPCまたはclavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC)耐性遺伝子の獲得と抗菌薬の使用量は関連しており、セフェム系抗菌薬の使用量が多い本邦では、 β -lactamase-nonproducing ABPC-intermediately resistant *H. influenzae* (BLNAI)やBLNARが多く、ペニシリン系抗菌薬の使用量が多い欧米では、BLPARが多いと言われている⁴⁾。

そこで、小児呼吸器感染症患者に対する*H. influenzae*の薬剤感受性を考慮した適切な抗菌薬の選択、および耐性菌の増加防止を目的として、当院に入院した小児呼吸器感染症患者における*H. influenzae*の薬剤感受性状況およびABPCまたはCVA/AMPC耐性度別*H. influenzae*の分離頻度と症例の背景因子(年齢、同胞の有無、集団保育の有無、入院前2週間以内の抗菌薬使用の有無)の関連性について調査したので報告する。

1. 方 法

1. 対象と調査項目

2014年3月24日から11月30日に当院に入院し呼吸器感染症と診断された0歳以上15歳未満の小児の喀痰、鼻咽頭粘液、咽頭粘液から分離され

た*H. influenzae* 56株を対象に、薬剤感受性結果を診療録から後方視的に調査した。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、1患者につき初回の1株のみを対象とした。

また、背景因子として、年齢(3歳未満、3歳以上)、同胞の有無、集団保育の有無、入院前2週間以内の抗菌薬使用の有無を調査した。

2. 薬剤感受性の判定

薬剤感受性の判定にはClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 標準法に準拠した微量液体希釈法により、当院検査部で測定したminimum inhibitory concentration (MIC)を使用した⁵⁾。

測定対象抗菌薬は、ペニシリン系:ABPC, sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), CVA/AMPC, セフェム系: cefotiam (CTM), cefotaxime (CTX), ceftriaxone (CTRX), cefozopran (CZOP), cefepime (CFPM), cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), cefditoren (CDTR), カルバペネム系: meropenem (MEPM), マクロライド系: clarithromycin (CAM), キノロン系: ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX)の15薬剤とした。

対象菌株は、CLSIのABPCまたはCVA/AMPCの耐性基準に従い分類した⁶⁾。すなわち、 β -lactamase-nonproducing *H. influenzae*では、ABPCのMICが $1 \mu\text{g/mL}$ 以下を β -lactamase-non-producing ABPC-susceptible *H. influenzae* (BLNAS)、 $2 \mu\text{g/mL}$ をBLNAI、 $4 \mu\text{g/mL}$ 以上をBLNARと分類した。 β -lactamase-producing *H. influenzae*では、CVA/AMPCのMICが $4 \mu\text{g/mL}$ 以下をBLPAR、 $8 \mu\text{g/mL}$ 以上をBLPACRと分類した。なお、 β -lactamase産生能の判定は当院検査部においてnitrocefin法で確認した結果を使用した。

3. 統計解析

ABPCまたはCVA/AMPC耐性度別*H. influenzae*の分離頻度と症例の背景因子の関連性を確認するために、因子別に統計解析を行った。統計解析ソフトとして、Statcel3[®](オーエムエス出版、東京、日本)を用い、 χ^2 検定またはFisherの直接確率法を行い、有意水準は両側5%とした。また、検定の際、データが不明であったものは除外した。

4. 倫理的配慮

本研究は、昭和大学江東豊洲病院の臨床試験審

表1 ABPCまたはCVA/AMPC耐性度別 *H. influenzae* の分離頻度

Total No.	No. (%)				
	BLNAS	BLNAI	BLNAR	BLPAR	BLPACR
56	17 (30.4)	12 (21.4)	17 (30.4)	4 (7.1)	6 (10.7)

BLNAS : β -lactamase-nonproducing ABPC-suseptible *H. influenzae*

BLNAI : β -lactamase-nonproducing ABPC-intermediately 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*

査委員会で研究許可承認を受けたのちに開始した。

II. 結 果

1. 分離材料

今回分離された *H. influenzae* 56 株の検体由来別株数は鼻咽頭粘液の 34 株が最多で、以下喀痰が 18 株と続き、咽頭粘液が 4 株であった。

2. 薬剤感受性

H. influenzae 56 株での BLNAS, BLNAI, BLNAR, BLPAR および BLPACR の割合は、それぞれ 17 株 (30.4%), 12 株 (21.4%), 17 株 (30.4%), 4 株 (7.1%) および 6 株 (10.7%) であり、 β -lactamase 非産生耐性菌 (BLNAI+BLNAR) および β -lactamase 産生菌 (BLPAR+BLPACR) の割合はそれぞれ 29 株 (51.8%), 10 株 (17.8%) であった (表 1)。

セフェム系抗菌薬の BLNAI に対する MIC₉₀ は CTRX, CDTR が 0.25 μ g/mL, BLNAR では CTRX が 0.25 μ g/mL, CDTR が 0.5 μ g/mL, BLPAR では CTRX が \leq 0.12 μ g/mL, CDTR が 0.12 μ g/mL, BLPACR では CTRX が 0.25 μ g/mL, CDTR が 0.5 μ g/mL であった。

カルバペネム系抗菌薬 (MEPM) の BLNAI に対する MIC₉₀ は 0.5 μ g/mL, BLNAR では 1 μ g/mL, BLPAR では 0.5 μ g/mL, BLPACR では 2 μ g/mL であった。

キノロン系抗菌薬 (CPFX, LVFX) の BLNAI, BLNAR, BLPACR に対する MIC₉₀ は \leq 0.12 μ g/

mL, BLPAR では 1 μ g/mL であった (表 2)。

3. 患者背景

分離された *H. influenzae* 56 株の患者背景は、男児が 28 株 (50.0%), 3 歳未満が 50 株 (89.3%), 診断名は肺炎の 37 株 (66.1%) が最多で、以下気管支炎が 7 株 (12.5%) と続き、細気管支炎が 5 株 (8.5%) であった (表 3)。合併症は喘息の 9 株 (16.1%) が最多で、以下熱性けいれんが 4 株 (7.1%) と続き、中耳炎が 1 株 (1.8%) であった。また、既往歴ありが 24 株 (42.9%) で、その内訳は呼吸器系疾患 10 株 (17.9%) が最多で、以下耳鼻科系疾患 (中耳炎含む) が 4 株 (7.1%) と続き、皮膚・皮下組織の疾患が 3 株 (5.4%) であった。同胞の有無、集団保育の有無については、同胞ありが 29 株 (51.8%), 集団保育ありが 33 株 (58.9%) であった。また、入院前 2 週間以内の抗菌薬の使用の有無については、使用ありが 25 株 (44.6%) で、そのうちセフェム系抗菌薬の割合が最多で 13 株 (52.0%) であった。

入院前 2 週間以内の抗菌薬使用の有無と ABPC または CVA/AMPC 耐性度別 *H. influenzae* の分離頻度に有意な相関を認めた ($P=0.0190$) (表 3)。そこでさらに、入院前 2 週間以内の抗菌薬使用の有無において、BLNAS, β -lactamase 非産生耐性菌, β -lactamase 産生菌の分離頻度との関連性をそれぞれ検討したところ、抗菌薬使用群では BLNAS の分離頻度が有意に低く ($P=0.0448$), β -lactamase 産生菌の分離頻度が有意に高かった ($P=0.0031$) (表 4)。

表 2 薬剤感受性

Drug	<i>H. influenzae</i>			BLNAS			BLNAI			BLNAR		
	MIC ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)	MIC Range (μ g/mL)	MIC ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)	MIC Range (μ g/mL)	MIC ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)	MIC Range (μ g/mL)	MIC ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)	MIC Range (μ g/mL)
ABPC	2	≥ 8	≤ 0.12 - ≥ 8	0.25	1	≤ 0.12 -1	2	2	2	≥ 8	≥ 8	4- ≥ 8
SBT/ABPC	2	≥ 8	≤ 0.5 - ≥ 8	≤ 0.5	2	≤ 0.5 -2	1	2	1-2	≥ 8	≥ 8	2- ≥ 8
CVA/AMPC	4	≥ 16	≤ 1 - ≥ 16	≤ 1	4	≤ 1 -4	2	4	≤ 1 -8	8	≥ 16	2- ≥ 16
CTM	≥ 16	≥ 16	1- ≥ 16	2	8	1- ≥ 16	≥ 16	≥ 16	8- ≥ 16	≥ 16	≥ 16	2- ≥ 16
CTX	0.5	2	≤ 0.12 - ≥ 4	≤ 0.12	0.5	≤ 0.12 -0.5	0.5	2	≤ 0.12 -2	1	≥ 4	≤ 0.12 - ≥ 4
CTRX	≤ 0.12	0.25	≤ 0.12 -0.25	≤ 0.12	0.25	≤ 0.12 -0.25	≤ 0.12	0.25	≤ 0.12 -0.25	≤ 0.12	0.25	≤ 0.12 -0.25
CZOP	8	≥ 16	≤ 0.5 - ≥ 16	≤ 0.5	4	≤ 0.5 -8	8	≥ 16	≤ 0.5 - ≥ 16	8	≥ 16	≤ 0.5 - ≥ 16
CFPM	2	2	≤ 0.25 - ≥ 4	≤ 0.25	2	≤ 0.25 -2	2	≥ 4	≤ 0.25 - ≥ 4	2	2	≤ 0.25 - ≥ 4
CCL	32	≥ 64	1- ≥ 64	4	8	1-8	32	≥ 64	32- ≥ 64	≥ 64	≥ 64	2- ≥ 64
CFIX	0.5	≥ 2	≤ 0.25 - ≥ 2	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25	1	≥ 2	≤ 0.25 - ≥ 2	1	≥ 2	≤ 0.25 - ≥ 2
CDTR	0.12	0.5	≤ 0.03 -0.5	≤ 0.03	0.12	≤ 0.03 -0.25	0.25	0.25	≤ 0.03 -0.5	0.25	0.5	≤ 0.03 -0.5
MEPM	0.25	1	≤ 0.12 -2	≤ 0.12	0.25	≤ 0.12 -0.5	0.25	0.5	≤ 0.12 -1	0.5	1	≤ 0.12 -1
CAM	8	16	2- ≥ 64	8	8	≤ 2 -16	8	16	≤ 2 -32	8	16	8- ≥ 64
CPFX	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12 -1	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12 -0.5	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12 -1
LVFX	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12 -1	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12 -0.5	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12 -0.5

Drug	BLPAR			BLPACR		
	MIC ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)	MIC Range (μ g/mL)	MIC ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)	MIC Range (μ g/mL)
ABPC	≥ 8	≥ 8	≥ 8	≥ 8	≥ 8	≥ 8
SBT/ABPC	2	≥ 8	2- ≥ 8	≥ 8	≥ 8	≥ 8
CVA/AMPC	2	4	≤ 1 -4	8	≥ 16	8- ≥ 16
CTM	4	8	1-8	≥ 16	≥ 16	≥ 16
CTX	≤ 0.12	0.25	≤ 0.12 -0.25	1	2	0.5-2
CTRX	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12	0.25	0.25	≤ 0.12 -0.25
CZOP	≤ 0.5	8	≤ 0.5 -8	8	≥ 16	8- ≥ 16
CFPM	≤ 0.25	2	≤ 0.25 -2	2	≥ 4	2- ≥ 4
CCL	8	32	1-32	≥ 64	≥ 64	16- ≥ 64
CFIX	≤ 0.25	0.5	≤ 0.25 -0.5	1	1	0.5-1
CDTR	≤ 0.03	0.12	≤ 0.03 -0.12	0.25	0.5	0.25-0.5
MEPM	≤ 0.12	0.5	≤ 0.12 -0.5	0.5	2	0.5-2
CAM	8	16	8-16	16	≥ 64	4- ≥ 64
CPFX	≤ 0.12	1	≤ 0.12 -1	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12
LVFX	≤ 0.12	1	≤ 0.12 -1	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12

ABPC : ampicillin, SBT/ABPC : sulbactam/ampicillin, CVA/AMPC : clavulanic acid/amoxicillin, CTM : cefotiam, CTX : cefotaxime, CTRX : ceftriaxone, CZOP : ceftiozan, CFPM : cefepime,

CCL : cefaclor, CFIX : cefixime, CDTR : cefditoren, MEPM : meropenem, CAM : clarithromycin, CPFX : ciprofloxacin, LVFX : levofloxacin

BLNAS : β -lactamase-nonproducing ABPC-susceptible *H. influenzae*

BLNAI : β -lactamase-nonproducing ABPC-intermediately 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*

III. 考 察

2012年度の全国22施設で実施された小児科領域感染症における *H. influenzae* の薬剤感受性の調査結果では、分離された411株のうち β -lactamase 非産生耐性菌および β -lactamase 産生菌の割合はそれぞれ261株(63.5%), 35株(8.5%)と報告されている³⁾。また、2009～2012年に千葉県こども病院で小児臨床検体より分離された *H. influenzae* の薬剤感受性の調査結果では、1,208株のうち β -lactamase 非産生耐性菌および β -lactamase 産生菌の割合は、それぞれ630株(52.1%), 117株(9.7%)と報告されている¹⁾。当院では分離

された56株のうち、それぞれ29株(51.8%), 10株(17.8%)で、前述の調査結果と比較して、 β -lactamase 産生菌の割合、特にBLPACRの割合が多い傾向にあった。

H. influenzae のABPCまたはCVA/AMPC耐性遺伝子の獲得と抗菌薬の使用量は関連しており、ペニシリン系抗菌薬の使用量が多い欧米では β -lactamase 産生菌が多く、セフェム系抗菌薬の使用量が多い本邦では β -lactamase 非産生耐性菌が多いと考えられている⁴⁾。そこで、われわれは当地域の現状を把握するため、入院前2週間以内の抗菌薬使用の有無とABPCまたはCVA/AMPC耐性度別 *H. influenzae* の分離頻度の関連性につ

表3 患者背景

Background factor	Total No.	No. (%)					Statistical test
		BLNAS	BLNAI	BLNAR	BLPAR	BLPACR	
Total No.	56	17 (30.4)	12 (21.4)	17 (30.4)	4 (7.1)	6 (10.7)	
Sex							
Male	28	7 (25.0)	7 (25.0)	8 (28.6)	2 (7.1)	4 (14.3)	χ^2 P = 0.8109 (NS)
Female	28	10 (35.7)	5 (17.9)	9 (32.1)	2 (7.1)	2 (7.1)	
Age							
younger than 3 years	50	14 (28.0)	12 (24.0)	15 (30.0)	4 (8.0)	5 (10.0)	χ^2 P = 0.5552 (NS)
3 years or older	6	3 (50.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	
Disease							
Pneumonia	37	10 (27.0)	6 (16.2)	13 (35.1)	4 (10.8)	4 (10.8)	χ^2 P = 0.7248 (NS)
Bronchitis	7	3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	
Bronchiolitis	5	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	
Upper respiratory inflammation	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Others	6	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Past history							
No	32	10 (31.3)	6 (18.8)	10 (31.3)	3 (9.4)	3 (9.4)	χ^2 P = 0.9151 (NS)
Yes	24	7 (29.2)	6 (25.0)	7 (29.2)	1 (4.2)	3 (12.5)	
Siblings							
No	26	6 (23.1)	6 (23.1)	8 (30.8)	2 (7.7)	4 (15.4)	χ^2 P = 0.7119 (NS)
Yes	29	11 (37.9)	5 (17.2)	9 (31.0)	2 (6.9)	2 (6.9)	
Unknown	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Group daycare							
No	3	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	χ^2 P = 0.9233 (NS)
Yes	33	8 (24.2)	7 (21.2)	11 (33.3)	2 (6.1)	5 (15.2)	
Unknown	20	8 (40.0)	4 (20.0)	5 (25.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	
Previous antimicrobial agents							
No	31	13 (41.9)	7 (22.6)	10 (32.3)	0 (0.0)	1 (3.2)	χ^2 P = 0.0190 *
Yes	25	4 (16.0)	5 (20.0)	7 (28.0)	4 (16.0)	5 (20.0)	
Penicillins	4	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	
Cephems	13	2 (15.4)	3 (23.1)	4 (30.8)	1 (7.7)	3 (23.1)	
Macrorides	4	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	
Quinolones	2	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Others	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	

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

BLNAS : β -lactamase-nonproducing ABPC-suseptible *H. influenzae*

BLNAI : β -lactamase-nonproducing ABPC-intermediately 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*

いて調査した。その結果、少なくとも入院前2週間以内の抗菌薬使用の有無とABPCまたはCVA/AMPC耐性度別 *H. influenzae* の分離頻度に関連がある可能性が考えられた(表3)。

さらに、入院前2週間以内の抗菌薬使用の有無に関して、BLNAS、 β -lactamase非産生耐性菌、 β -lactamase産生菌の分離頻度との関連性をそれ

ぞれ検討したところ、抗菌薬使用群ではBLNASの分離頻度が有意に低く、 β -lactamase産生菌の分離頻度が有意に高かった(表4)。福岡ら²⁾によると β -lactamase産生菌の分離頻度の違いとしてBLPACRの増加については、セフェム系抗菌薬などの治療薬によりBLPARの *ftsI* 遺伝子変異が誘導された可能性やBLNARがプラスミドを介して

表4 入院前の抗菌薬使用と BLNAS, β -lactamase (-), β -lactamase (+) の分離頻度

<i>H. influenzae</i>	Previous antimicrobial agents No. (%)		Statistical test (Fisher)
	Yes (n=25)	No (n=31)	
BLNAS	4 (16.0)	13 (41.9)	P = 0.0448 *
BLNAI+BLNAR	12 (48.0)	17 (54.8)	P = 0.7884 (NS)
BLPAR+BLPACR	9 (36.0)	1 (3.2)	P = 0.0031 *

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

BLNAS : β -lactamase-nonproducing ABPC-susceptible *H. influenzae*

BLNAI : β -lactamase-nonproducing ABPC-intermediately 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*

β -lactamase 産生能を獲得した可能性が考えられている。これらのことから、当地域における β -lactamase 産生菌の耐性化に影響を及ぼす抗菌薬の種類を明らかにするために、 β -lactamase 産生菌の分離頻度と系統別抗菌薬との関連性について更なる調査が必要である。一方、 β -lactamase 非産生耐性菌の増加については、小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011⁷⁾において、外来診療におけるセフェム系抗菌薬の多用が影響していると考えられている。しかし、本研究においてセフェム系抗菌薬の割合が多い傾向にあったものの、 β -lactamase 非産生耐性菌と入院前2週間以内の抗菌薬使用に有意差は認められなかった(表4)。さらに、耐性化に影響を及ぼすと考えられる背景因子として、年齢、同胞の有無、集団保育の有無を調査した。低年齢層の小児では、抗菌薬の投与機会が多いことや集団保育により、水平に感染が伝播しやすいことから、*H. influenzae* の検出が多く、耐性菌の分離頻度も高い傾向にある⁸⁾。しかし、本研究では ABPC または CVA/AMPC 耐性度別 *H. influenzae* の分離頻度と年齢、同胞の有無、集団保育の有無において有意差は認められなかった(表3)。これらの結果における本研究の限界として、当院開院直後の調査のため症例数が十分でないことが挙げられる。今後は当地域の小児呼吸器感染症患者における *H. influenzae* の耐性化に影響を及ぼす背景因子の要因解析を行うために、継続し

て症例を集積し、小児における入院外来を含めた抗菌薬治療の現状を調査することが必要と考える。

各種薬剤による *H. influenzae* の薬剤感受性の検討において、 β -lactamase 非産生耐性菌および β -lactamase 産生菌に対し MIC₉₀ が 1 μ g/mL 以下を示した薬剤は、セフェム系抗菌薬の CTRX, CDTR, キノロン系抗菌薬 (CPFX, LVFX) の 4 薬剤であった。MIC₉₀ が最も低値を示した薬剤はキノロン系抗菌薬であり、全国 22 施設の調査結果³⁾と同様に感受性が良好であった。キノロン系抗菌薬は PBP の変異の影響を受けないと言われているが、近年、成人領域ではキノロン耐性 *H. influenzae* が検出されている³⁾ことから、小児における使用について十分に観察していく必要がある。また、 β -lactamase 非産生耐性菌および β -lactamase 産生菌において、CTRX, CDTR は優れた MIC₉₀ を示したが、 β -lactamase 非産生菌では ABPC の MIC₉₀ の上昇に伴い、CTRX, CFPM を除く大部分のセフェム系抗菌薬およびカルバペネム系抗菌薬 (MEPM) の MIC₉₀ が上昇し、 β -lactamase 産生菌では CVA/AMPC の MIC₉₀ の上昇に伴い、全てのセフェム系抗菌薬およびカルバペネム系抗菌薬の MIC₉₀ が上昇した(表2)。セフェム系抗菌薬は BLNAR の耐性機構と同様、PBP3 をコードする *ftsI* 遺伝子変異に伴い、感受性が低下すると言われている²⁾。しかし、薬剤により PBP との結合親

和性に違いがあるため、同じセフェム系抗菌薬の中でも CTRX の耐性化頻度および MIC 上昇率は低いと言われており²⁾、本調査でも同様の結果を示した。ただし、CTRX、MEPM は小児における細菌性肺炎や髄膜炎の治療薬として重要な位置を占めているので、軽症例での安易な使用による *H. influenzae* の耐性化は避けなければならない。すでに髄膜炎症例から CTRX に対する感受性の低下した株が分離されており⁹⁾、CTRX の薬剤感受性動向に留意する必要がある。なお、 β -lactamase 非産生菌の耐性獲得機構は、 β ラクタム系抗菌薬の標的部位である PBP の変化による抗菌薬親和性低下によるため、ペニシリン耐性がセフェム系抗菌薬ばかりでなくカルバペネム系抗菌薬の耐性にも関与していると考えられており⁴⁾、現在のところ感受性が良好なカルバペネム系抗菌薬の薬剤感受性においても今後注意が必要である。

本研究により、当院は他施設と比較して β -lactamase 産生菌の割合が多い傾向にあること、入院前 2 週間以内の抗菌薬使用群において、BLNAS の分離頻度が有意に低く、 β -lactamase 産生菌の分離頻度が有意に高いことが示唆された。小児呼吸器感染症患者において、自施設の *H. influenzae* の薬剤感受性および ABPC または CVA/AMPC 耐性度別 *H. influenzae* の分離頻度と症例の背景因子の関連性を調査することは、適切な抗菌薬の選択および耐性菌の増加防止につながると考える。今後は周辺地域の医療機関との連携を強化し、小児における抗菌薬治療の現状を調査する必要があると思われる。

謝辞

本研究にご協力賜りました昭和大学研究推進室教授、室長内田英二氏、同室教授松井研一氏、株式会社ビー・エム・エル細菌検査部細菌検査課古畑健司氏に心より御礼申し上げます。

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) 星野 直, 他: 千葉県子ども病院における 2009 年から 2012 年の小児臨床検体由来 *Haemophilus influenzae* の抗菌薬感受性に関する検討. 感染症学雑誌 87 : 581-589, 2013
- 2) 福岡史奈, 他: 当院における ampicillin 耐性 *Haemophilus influenzae* の検出状況と薬剤感受性について. 日本臨床微生物学雑誌 24 : 213-219, 2014
- 3) 佐藤吉壮, 他: 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-. 日本化学療法学会雑誌 62 : 118-128, 2014
- 4) 山本磨知子, 他: 小児科患者における鼻汁培養について 第一報 *Haemophilus influenzae* の抗菌剤耐性について. 医学検査 56 : 1211-1215, 2007
- 5) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard," Seventh Edition, M7-A7, CLSI, Wayne, Pa, 2006
- 6) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement," M100-S17, CLSI, Wayne, Pa, 2007
- 7) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011. 尾内一信, 他 (監修). 協和企画, 東京, 2011
- 8) 白石貴寿, 他: 小児市中肺炎における抗菌薬治療の現状調査. 日本病院薬剤師会雑誌 46 : 1357-1361, 2010
- 9) 須藤扶佐代, 他: 小児 *Haemophilus influenzae* 気管支肺感染症に対する piperacillin, tazobactam/piperacillin の臨床効果に関する検討. 感染症学雑誌 79 : 637-643, 2005

The state of drug susceptibility of *Haemophilus influenzae* isolated from pediatric patients with respiratory tract infections at our hospital and the background factors

Kurumi ABE^{1,2)}, Mio ENDO^{1,2)}, Shinya KAWANO^{3,4)}, Koji MORITA^{5,6)}, Katsumi MIZUNO^{5,6)}, Toru WATANABE^{1,2)}, Tadanori SASAKI²⁾

- 1) Pharmacy, Showa University Koto Toyosu Hospital
- 2) Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University
- 3) Pediatric Surgery, Children's Medical Center, Showa University Koto Toyosu Hospital
- 4) Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, School of Medicine, Showa University
- 5) Pediatrics, Children's Medical Center, Showa University Koto Toyosu Hospital
- 6) Department of Pediatrics, School of Medicine, Showa University

This study retrospectively investigated drug susceptibility to various antimicrobial agents of 56 strains of *Haemophilus influenzae*, which were isolated at this hospital from pediatric patients with respiratory tract infections between March 24 and November 30, 2014. It also investigated background factors, including age, siblings, attendance at day-care groups, and usage of previous antimicrobial agents.

Regarding the 56 strains of *H. influenzae*, the isolation frequency of β -lactamase-nonproducing ampicillin-susceptible *H. influenzae* (BLNAS), β -lactamase-nonproducing ampicillin-intermediately resistant *H. influenzae* (BLNAI), β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR), β -lactamase-producing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLPAR) and β -lactamase-producing clavulanic acid/amoxicillin-resistant *H. influenzae* (BLPACR) was 30.4%, 21.4%, 30.4%, 7.1%, and 10.7%, respectively. The isolation frequency of β -lactamase-nonproducing resistant *H. influenzae* (BLNAI+BLNAR) and β -lactamase-producing *H. influenzae* (BLPAR+BLPACR) was 51.8% and 17.8%, respectively. The following drugs displayed MIC₉₀ of $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ against BLNAI, BLNAR, BLPAR and BLPACR: ceftriaxone, cefditoren, ciprofloxacin and levofloxacin, respectively.

This investigation found that existing use of previous antimicrobial agents was 44.6%. The significant decrease in isolation frequency of BLNAS and significant increase in isolation frequency of β -lactamase-producing *H. influenzae* were found to be dependent on existing use of previous antimicrobial agents.

A drug susceptibility survey of *H. influenzae* would lead to the establishment of using antibacterial agents properly for the prevention of increasingly resistant *H. influenzae*.

(受付：2016年7月4日，受理：2017年4月13日)

* * *