

小児用キノロン薬適正使用推進委員会報告

小児感染症分離株における感受性サーベイランス

公益社団法人 日本化学療法学会 一般社団法人 日本感染症学会

日本小児感染症学会

小児用キノロン薬適正使用推進委員会

委員長 渡辺 彰

委員 岩田 敏, 坂田 宏, 佐藤吉壮, 鈴木賢二, 宮下修行, 堀 誠治, 山口禎夫

協力委員 小田島正明, 交久瀬善隆, 長谷川寿一, 牧 展子, 和田光市

はじめに

2009年12月に耐性菌感染症治療のために二次選択薬として承認された小児用キノロン薬の再審査期間の4年間が終了した。それに伴い、後発品の販売が可能となり、実際に数社から発売されている。小児用キノロン薬を永く効果的な治療の選択肢とするためには、学会活動を主とした診療ガイドラインの普及のみならず、企業等による適正使用のための情報提供の徹底と継続的な耐性化状況の確認が必須である。

そのためには、今後参入する後発品販売会社も含め、小児用キノロン薬を発売する全ての企業が行う医療機関への適正使用の推進活動、定期的な耐性化状況の確認活動、副作用情報収集と適切かつ迅速な情報提供活動などが求められる。そこで、当学会が中心となり、日本感染症学会、日本小児感染症学会の協力を得て「小児用キノロン薬適正使用推進委員会」を立ちあげ活動を開始した。この報告書は、活動の柱である小児科領域の耐性菌サーベイランスの成績である。

I. 目的

耐性菌の出現頻度は抗菌薬の使用状況に大きな影響を受ける。キノロン薬の使用が増加すると

キノロンに対する耐性菌の頻度が高くなることが予想される。小児科領域では、小児科領域耐性菌研究会が全国の小児科施設から集積した *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* については2001年から3年ごとに、*Moraxella catarrhalis* については2012年に感受性サーベイランスが行われている。これらの成績¹⁻⁷⁾と今回われわれが測定した直近の成績を比較することによって、キノロン薬が耐性菌の増加に関与しているかを評価する。

II. 対象と方法

Table 1に示す全国の16の小児科施設に協力を依頼し、2015年1月から12月までに小児感染症の臨床材料から分離された *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* の菌株を北里大学北里生命科学研究所感染制御センターに集積して、同センターで一括して3菌種は薬剤感受性および耐性菌の分離頻度、*S. pneumoniae* は荚膜血清型、*H. influenzae* は荚膜b型と β -lactamase産性能、*M. catarrhalis* は β -lactamase産性能を測定した。

1. 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (微量液体希釈法) に準拠して測定した。

Table 1 List of participating medical facilities

SUBARU Health Insurance Society Ota Memorial Hospital
Keio University School of Medicine
Chiba Children's Hospital
Yokohama Rosai Hospital
Asahikawa Kosei Hospital
Kawasaki Medical School Hospital
Shikoku Medical Center for Children and Adults
Hakujikai Memorial Hospital
Inazawa Municipal Hospital
Osaka Rosai Hospital
Fukuoka Children's Hospital & Medical Center for Infectious Diseases
Hiroshima City Funairi Citizens Hospital
Kurume University Hospital
Tochigi Medical Center
Kawasaki Municipal Hospital
Niigata Prefectural Shibata Hospital

測定用培地は、*S. pneumoniae* は 5% ウマ溶血液添加 Cation adjusted Mueller-Hinton broth (CAMHB), *H. influenzae* は Haemophilus Test Medium broth, *M. catarrhalis* は CAMHB を用いた。測定した薬剤を **Table 2** に示した。薬剤濃度は 128~0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の 2 倍希釈を 12 段階とした。ただし、amoxicillin (AMPC), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), cefditoren (CDTR), cefdinir (CFDN), ceftoram (CFTM), doripenem (DRPM), azithromycin (AZM) and clarithromycin (CAM) は 64~0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の 11 段階, tosufloxacin (TFLX) は 16~0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の 9 段階とした。

接種菌量は最終濃度を約 $10^4\text{CFU}/\text{well}$ ($10^5\text{CFU}/\text{mL}$) とし、 $35\pm 2^\circ\text{C}$ で 20~24 時間培養を行った。

2. PCR 法による *H. influenzae* の type b の確認

用いた primer (127bp) は HibFP, 5'-CAAGAT-ACCTTTGGTCGTCTGCTA-3' (positions 5481 to 5504), HibRP, 5'-TAGGCTCGAAGAATGAGA-AGTTTTG-3' (positions 5631 to 5607) である。

PCR 条件は 98°C 30 秒 \rightarrow (98°C 10 秒 \rightarrow 57°C 5 秒 \rightarrow 72°C 5 秒) \times 30 cycle \rightarrow 72°C 2 分である。

3. β -lactamase 産生能試験

β -lactamase 産生能はニトロセフィン法 Cefi-

nase™ (BD BBL™) を用いて確認した。

4. *S. pneumoniae* の莢膜血清型の試験

CDC Streptococcus Laboratory のプロトコール (USA set Reaction 1~8) に準拠した Multiplex PCR の結果に合わせ、Factor または Type 血清 (Statens Serum Institut 製) で莢膜膨化試験 (Quellung 反応) を実施した。

5. 耐性の基準

S. pneumoniae および *H. influenzae* は CLSI M100-S26, *M. catarrhalis* は CLSI M45 3rd edition の break point に従い、S (感性), I (中等度耐性), R (耐性) の判定をした。髄膜炎以外の *S. pneumoniae* については、PCG のみ CLSI M100-S17 に従い、penicillin (PCG) の MIC が $0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の *S. pneumoniae* を penicillin susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を penicillin intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP), $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) とした。髄液由来株が 1 株あったが、便宜的に非髄膜炎として一括して成績をまとめた。*H. influenzae* については、 β -lactamase 非産生株で ampicillin (ABPC) の MIC が $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株を β -lactamase negative ABPC susceptible (BLNAS), ABPC の MIC が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ の株を β -lactamase negative ABPC intermediate resistant (BLNAI), ABPC の MIC が $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株を β -lactamase negative ABPC resistant (BLNAR), β -lactamase 産生株で CVA/AMPC の MIC が $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株を β -lactamase producing ABPC resistant (BLPAR), CVA/AMPC の MIC が $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株を β -lactamase producing CVA/AMPC resistant (BLPACR) とした。

6. 背景因子の解析

年齢、同胞の有無、集団保育の有無、1 か月以内の抗菌薬使用の有無など患者背景の解析を行った。有意差の検定は χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

Table 2 List of names and abbreviations of antimicrobial drugs measured MIC

Name	abbreviation	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
penicillin G	PCG	○	-	-
ampicillin	ABPC	○	○	○
amoxicillin	AMPC	○	○	○
clavulanic acid/ amoxicillin	CVA/AMPC	CVA:AMPC=1:2	-	○
		CVA:AMPC=1:14	-	○
piperacillin	PIPC	○	○	○
tazobactam/piper- acillin	TAZ/PIPC	TAZ fixed to 4	-	○
		TAZ:PIPC=1:8	-	○
cefditoren	CDTR	○	○	○
cefcapene	CFPN	○	○	○
cefdinir	CFDN	○	○	○
cefotiam	CTM	○	○	○
ceftriaxone	CTRX	○	○	○
cefotaxime	CTX	○	○	○
cefteram	CFTM	○	○	○
panipenem	PAPM	○	○	○
meropenem	MEPM	○	○	○
doripenem	DRPM	○	○	○
tebipenem	TBPM	○	○	○
feropenem	FRPM	○	○	○
norfloxacin	NFLX	○	○	○
ciprofloxacin	CPFX	○	○	○
tosufloxacin	TFLX	○	○	○
levofloxacin	LVFX	○	○	○
garenoxacin	GRNX	○	○	○
azithromycin	AZM	○	○	○
clarithromycin	CAM	○	○	○
vancomycin	VCM	○	-	-

III. 成 績

1. *S. pneumoniae*

S. pneumoniae は 104 株を解析した。分離材料は上咽頭粘液 73 株、喀痰 24 株、血液 6 株、髄液 1 株であった。患者の年齢は 1 歳未満 31 例、1 歳 30 例、2 歳 12 例、3 歳 8 例、4 歳 9 例、5 歳 3 例、6 歳 3 例、7 歳以上 8 名例であった。

耐性株の頻度を過去のサーベイランスの成績とともに Fig. 1 に示す。PSSP が 68 株 (65.4%)、PISP が 32 株 (30.8%)、PRSP が 4 株 (3.8%) であり、感受性株が多かった。2010 年以降から PRSP が減少し、PSSP が増加する傾向が認められた。

薬剤感受性試験の結果を Table 3 に示した。

MIC₉₀ で比較すると、経口 β ラクタム薬では TBPM、注射用 β ラクタム薬では PAPM とカルバペネム薬が $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ と最も優れていた。キノロン薬では GRNX が、TFLX が $0.25 \mu\text{g/mL}$ であった。TFLX に対する MIC が $16 \mu\text{g/mL}$ と高い値の株が 1 株認められた。2012 年の成績では TFLX の MIC 範囲は $\leq 0.06 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ であったので、このような MIC が高い株は今回のサーベイランスで初めて検出された。

血清型の分布を Fig. 2 に示した。15B が最も多く、次いで 19A と 35B であった。13 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV13) に含まれる血清型は 19 株 (18.3%) であった。

背景については、すべての株における PSSP の割

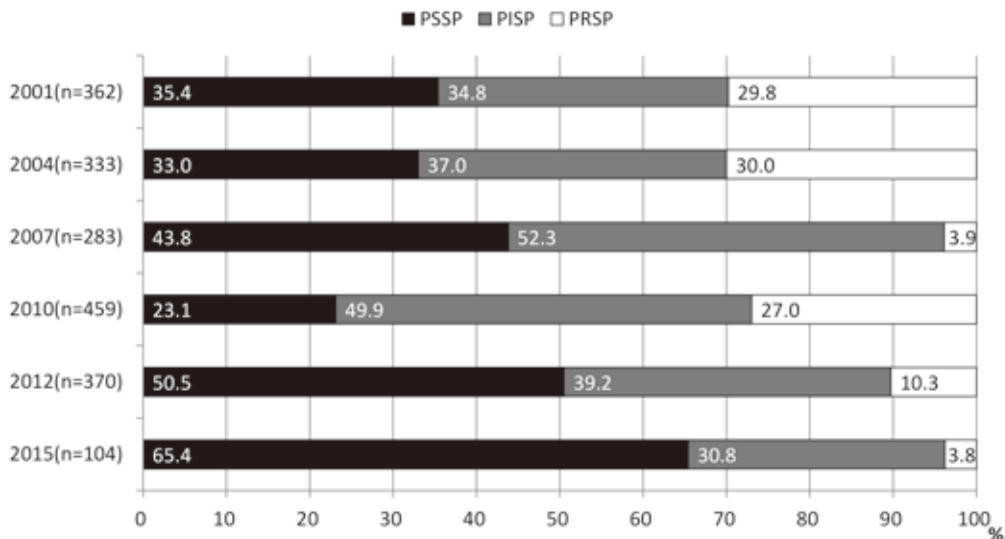


Fig. 1 Change of *S. pneumoniae* strains classified by PCG resistance

Table 3 Minimum inhibitory concentrations of *S. pneumoniae*

Drug	Total (n=104)			PSSP (n=68)			PISP (n=32)			PRSP (n=4)
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range	range
PCG	≤0.06	1	≤0.06 ~ 2	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5	1	0.125 ~ 1	2
ABPC	≤0.06	2	≤0.06 ~ 4	≤0.06	≤0.06	≤0.06 ~ 0.25	0.5	2	≤0.06 ~ 2	2 ~ 4
AMPC	≤0.06	1	≤0.06 ~ 2	≤0.06	≤0.06	≤0.06 ~ 0.125	0.5	1	≤0.06 ~ 1	2
PIPC	≤0.06	2	≤0.06 ~ 4	≤0.06	≤0.06	≤0.06 ~ 0.125	1	2	≤0.06 ~ 4	2
CDTR	0.125	0.25	≤0.06 ~ 2	0.125	0.25	≤0.06 ~ 0.5	0.25	0.5	≤0.06 ~ 2	0.25 ~ 0.5
CFPN	0.25	0.5	≤0.06 ~ 8	0.25	0.5	≤0.06 ~ 1	0.5	1	≤0.06 ~ 8	0.5 ~ 1
CFDN	0.25	2	≤0.06 ~ 4	0.25	0.5	≤0.06 ~ 2	1	4	0.125 ~ 4	2 ~ 4
CTM	0.25	2	≤0.06 ~ 8	0.25	0.25	≤0.06 ~ 2	1	4	0.25 ~ 8	4 ~ 8
CTRX	0.25	0.5	≤0.06 ~ 4	0.25	0.5	≤0.06 ~ 1	0.5	1	0.125 ~ 4	0.5 ~ 1
CTX	0.25	0.5	≤0.06 ~ 8	0.25	0.5	≤0.06 ~ 1	0.5	1	≤0.06 ~ 8	0.5 ~ 1
CFTM	0.25	0.5	≤0.06 ~ 8	0.25	0.5	≤0.06 ~ 1	0.5	1	0.125 ~ 8	0.5 ~ 1
PAPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06 ~ 0.25	≤0.06	≤0.06	≤0.06 ~ 0.125	≤0.06	0.125	≤0.06 ~ 0.125	0.125 ~ 0.25
MEPM	≤0.06	0.5	≤0.06 ~ 0.5	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.125	0.5	≤0.06 ~ 0.5	0.25 ~ 0.5
DRPM	≤0.06	0.25	≤0.06 ~ 0.5	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.125	0.25	≤0.06 ~ 0.25	0.25 ~ 0.5
TBPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
FRPM	≤0.06	0.5	≤0.06 ~ 1	≤0.06	≤0.06	≤0.06 ~ 0.125	0.125	0.5	≤0.06 ~ 1	0.5
NFLX	4	8	4 ~ 64	4	16	4 ~ 32	4	8	4 ~ 64	8 ~ 16
CPFEX	1	2	0.5 ~ 32	1	2	0.5 ~ 4	1	2	0.5 ~ 32	1 ~ 2
TFLX	0.25	0.25	0.125 ~ 16	0.25	0.25	0.125 ~ 0.5	0.25	0.25	0.125 ~ 16	0.125 ~ 0.25
LVFX	1	2	1 ~ 16	1	2	1 ~ 2	1	2	1 ~ 16	1 ~ 2
GRNX	≤0.06	≤0.06	≤0.06 ~ 0.5	≤0.06	≤0.06	≤0.06 ~ 0.125	≤0.06	≤0.06	≤0.06 ~ 0.5	≤0.06 ~ 0.125
AZM	≥128	≥128	≤0.06 ~ ≥128	≥128	≥128	≤0.06 ~ ≥128	8	≥128	≤0.06 ~ ≥128	8 ~ ≥128
CAM	≥128	≥128	≤0.06 ~ ≥128	≥128	≥128	≤0.06 ~ ≥128	8	≥128	≤0.06 ~ ≥128	8 ~ ≥128
VCM	0.25	0.5	≤0.06 ~ 0.5	0.25	0.5	≤0.06 ~ 0.5	0.25	0.5	0.125 ~ 0.5	0.25 ~ 0.5

(μg/mL)

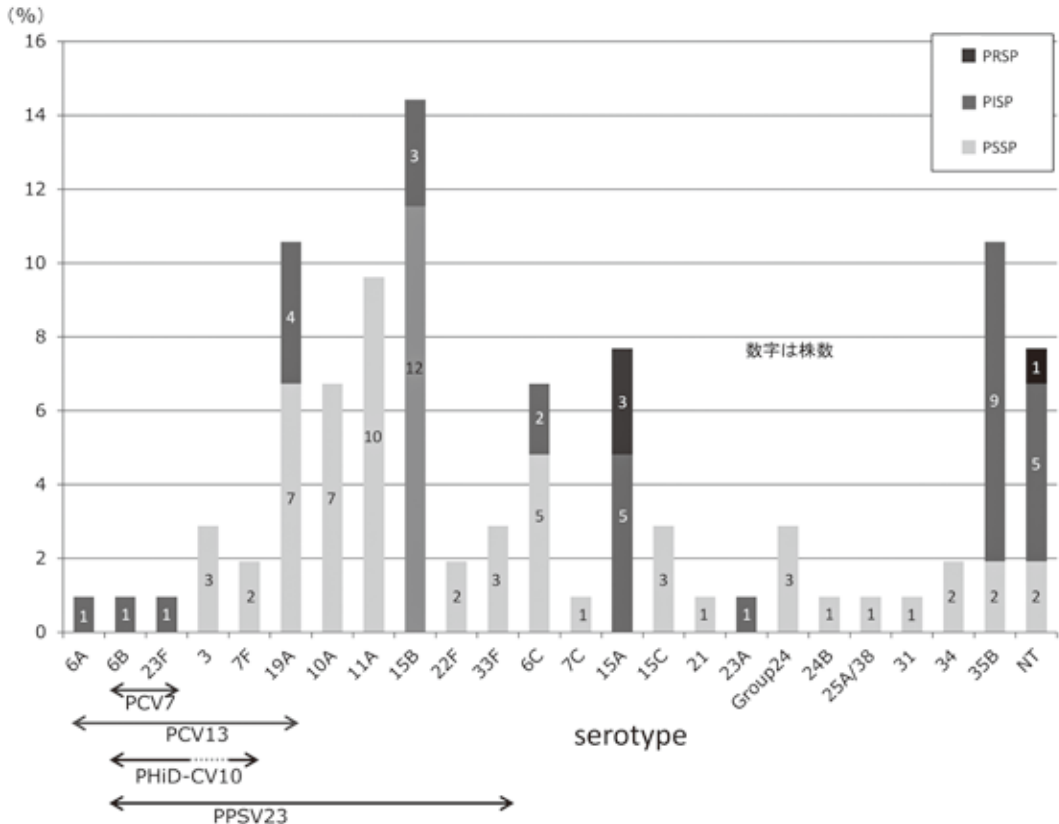


Fig. 2 Distribution of serotypes of *S. pneumoniae*

合で検討したが、3歳未満71.2%と3歳以上51.6%、同胞なし65.3%とあり66.7%、集団保育なし75.0%とあり60.0%、抗菌薬前投与なし60.4%とあり69.4%といずれも有意差は得られなかった。

2. *H. influenzae*

H. influenzae は129株を解析した。分離材料は上咽頭粘液90株、喀痰37株、耳漏1株、眼脂1株であった。患者の年齢は1歳未満34例、1歳47例、2歳11例、3歳15例、4歳7例、5歳3例、6歳5例、7歳以上7例であった。

菌株の分布はBLNASが40株(31.0%)、BLNAIが28株(21.7%)、BLNARが47株(36.4%)、BL産生が14株(10.9%)で、そのうちBLPACRが12株(9.3%)であった。過去のサーベイランスの成績とともにFig. 3に示す。2001年にBLNAIとBLNARは合わせて28.8%であったが、2004年からは50～

65%で推移し、2015年も58.1%であった。また、BLPACRの増加傾向を認めた。

薬剤感受性試験の結果をTable 4に示した。MIC₉₀で比較すると、経口βラクタム薬ではCDTRが0.5μg/mL、注射用βラクタム薬ではCTR_XとTAZ/PIPC (TAZ4固定)が0.25μg/mLと最も優れていた。キノロン薬ではCPFX, TFLX, LVFX, GRNXが≤0.06μg/mLであった。TFLXに対してMICが4μg/mLの株が1株認められた。2012年の成績ではTFLXの範囲は≤0.06～1μg/mLであったので、1株だけではあるが低感受性の株が出現したことになる。

莢膜b型を有する株は検出されなかった。

背景については、すべての株におけるBLNASの割合で検討したが、3歳未満28.3%と3歳以上37.8%、同胞なし27.5%とあり31.9%、集団保育なし35.5%とあり30.6%、抗菌薬前投与なし28.6%

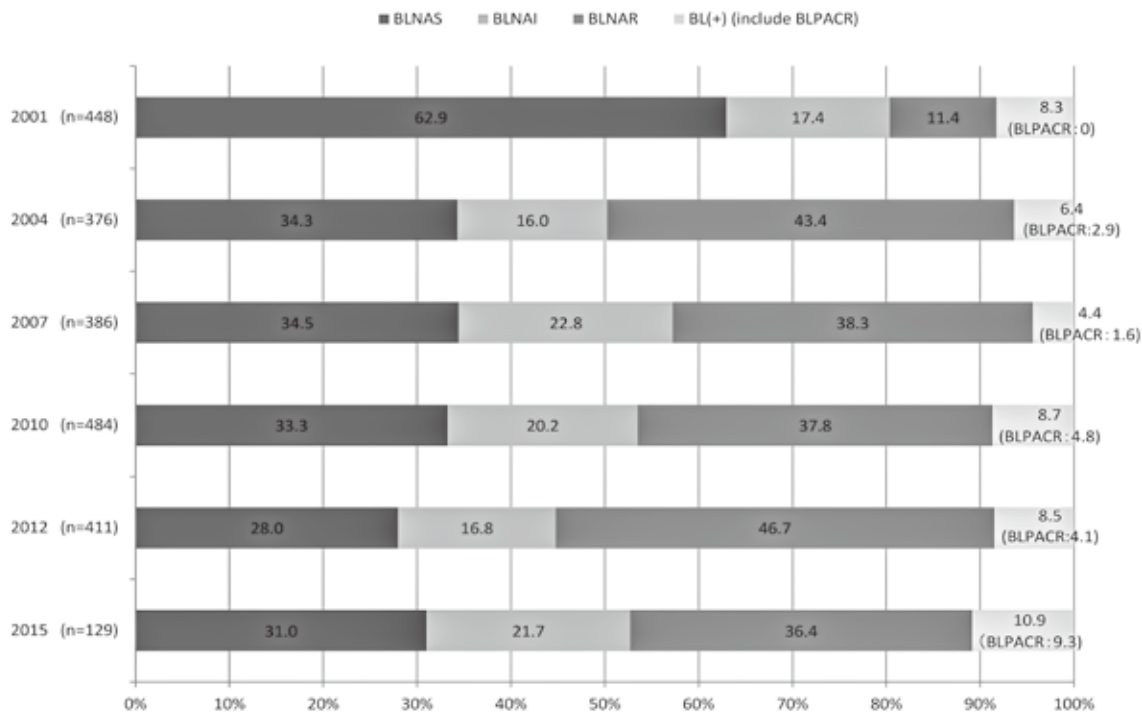


Fig. 3 Changes of *H. influenzae* strains classified by ABPC or CVA/AMPC resistance

とあり34.4%といずれも有意差は得られなかった。

3. *M. catarrhalis*

*M. catarrhalis*は54株を解析した。分離材料は上咽頭粘液42株、喀痰12株であった。患者の年齢は1歳未満19例、1歳17例、2歳7例、3歳7例、4歳2例、7歳以上2例であった。

すべての株が β -lactamase産生株であった。薬剤感受性試験の結果をTable 5に示した。MIC₉₀と比較すると、経口 β ラクタム薬ではTBPMが ≤ 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、注射用 β ラクタム薬ではTAZ/PIPC (TAZ4固定)、PAPM、MEPM、DRPMが ≤ 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と最も優れていた。キノロン薬ではCPFEX、TFLX、GRNXが ≤ 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

2012年ではキノロン3薬剤に低感受性 (MIC range: 1 ~ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でLVFX 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, TFLX 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, GRNX 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)を示した株を111株中1株 (0.9%)認めた。2015年ではLVFXで3株 (5.6%), TFLXで2株 (3.7%), GRNXで2株 (3.7%)と増加していた。

まとめ

1. *S. pneumoniae*における耐性株の動向はこれまでの全国サーベイランスの成績と比較してPRSPが著しく減少していた。

2. *H. influenzae*における耐性株の動向はこれまでの全国サーベイランスの成績と比較して大きな変動は認めなかったが、BLPACRが増加する傾向があった。

3. *M. catarrhalis*の感受性の成績は2012年の全国サーベイランスの成績と比較し大きな変動はなかった。

4. キノロン薬においては、TFLXに対して1株であるが*S. pneumoniae*で16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、*H. influenzae*で4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ という高いMICを示す株が検出されており、*M. catarrhalis*ではTFLXに対して2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の株が2012年の1株から2株に増加していた。キノロン薬の耐性株には今後も注意が必要である。

Table 4 Minimum inhibitory concentrations of *H. influenzae*

Drug	Total (n=129)			BLNAS (n=40)			BLNAI (n=28)			BLNAR (n=47)			β -lactamase(+) (n=14)		
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range
ABPC	2	8	0.125~ \geq 256	0.25	1	0.125~1	2	2	2~2	4	8	4~8	\geq 256	\geq 256	4~ \geq 256
AMPC	4	16	0.25~ \geq 128	0.5	2	0.25~2	2	8	1~8	8	8	2~16	\geq 128	\geq 128	4~ \geq 128
CVA/AMPC(1:2)	4	16	0.25~32	0.5	2	0.25~4	4	8	2~8	8	16	2~16	16	32	2~32
CVA/AMPC(1:14)	4	16	0.25~64	0.5	2	0.25~4	4	8	1~8	8	16	2~16	16	32	2~64
PIPC	\leq 0.06	0.5	\leq 0.06~ \geq 256	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~0.25	\leq 0.06	0.25	\leq 0.06~0.5	0.125	0.25	\leq 0.06~0.5	128	\geq 256	0.25~ \geq 256
TAZ/PIPC(TAZ4)	\leq 0.06	0.25	\leq 0.06~0.5	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~0.25	\leq 0.06	0.25	\leq 0.06~0.5	0.125	0.25	\leq 0.06~0.5	0.125	0.25	\leq 0.06~0.5
TAZ/PIPC(1:8)	\leq 0.06	0.5	\leq 0.06~8	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~0.25	0.125	0.25	\leq 0.06~0.5	0.125	0.25	\leq 0.06~0.5	1	8	0.125~8
CDTR	0.25	0.5	\leq 0.06~1	\leq 0.06	0.125	\leq 0.06~0.5	0.25	0.5	\leq 0.06~0.5	0.25	0.5	0.125~1	0.25	0.25	\leq 0.06~0.25
CFPN	1	4	\leq 0.06~8	\leq 0.06	1	\leq 0.06~2	1	4	0.125~4	2	4	0.5~8	2	4	\leq 0.06~4
CFDN	2	8	\leq 0.06~16	0.5	2	\leq 0.06~8	2	8	0.5~8	4	8	1~16	4	8	0.5~8
CTM	8	64	0.25~128	2	8	\leq 0.06~64	8	64	2~64	32	64	2~128	32	64	2~128
CTRX	0.25	0.25	\leq 0.06~0.5	\leq 0.06	0.125	\leq 0.06~0.5	0.25	0.25	\leq 0.06~0.25	0.25	0.5	0.125~0.5	0.25	0.25	\leq 0.06~0.5
CTX	0.5	1	\leq 0.06~4	\leq 0.06	0.5	\leq 0.06~1	0.5	1	\leq 0.06~2	1	2	0.5~4	1	1	\leq 0.06~2
CFTM	0.5	1	\leq 0.06~2	\leq 0.06	0.5	\leq 0.06~1	0.5	1	\leq 0.06~2	1	1	0.5~1	1	1	\leq 0.06~1
PAPM	1	2	0.125~4	0.5	1	0.125~2	1	2	0.25~2	1	2	0.25~4	1	4	0.5~4
MEPM	0.25	0.5	\leq 0.06~1	\leq 0.06	0.125	\leq 0.06~0.25	0.25	0.25	\leq 0.06~0.5	0.25	1	\leq 0.06~1	0.25	0.5	\leq 0.06~1
DRPM	0.5	2	\leq 0.06~2	0.125	0.25	\leq 0.06~1	0.5	1	\leq 0.06~2	1	2	0.125~2	1	2	0.125~2
TBPM	0.25	1	\leq 0.06~2	\leq 0.06	0.25	\leq 0.06~0.5	0.25	0.5	\leq 0.06~0.5	0.5	1	\leq 0.06~2	0.5	1	0.125~1
FRPM	2	4	0.25~4	0.5	2	0.25~2	2	4	0.5~4	2	4	1~4	2	4	0.5~4
NFLX	\leq 0.06	0.125	\leq 0.06~8	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~0.5	\leq 0.06	0.5	\leq 0.06~4	\leq 0.06	0.125	\leq 0.06~0.5	\leq 0.06	0.125	\leq 0.06~8
CPFEX	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~4	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~0.125	\leq 0.06	0.125	\leq 0.06~1	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~0.25	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~4
TFLX	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~4	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~0.125	\leq 0.06	0.125	\leq 0.06~1	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~0.125	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~4
LVFX	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~2	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~0.25	\leq 0.06	0.125	\leq 0.06~1	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~0.25	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~2
GRNX	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~4	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~0.25	\leq 0.06	0.125	\leq 0.06~2	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~0.25	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06~4
AZM	1	2	\leq 0.06~4	1	2	\leq 0.06~2	1	2	0.5~4	1	2	0.25~4	8	8	0.5~4
CAM	4	8	0.5~16	4	8	0.5~16	4	8	2~8	8	16	2~16	8	8	2~8

(μg/mL)

利益相反自己申告

坂田 宏は、Meiji Seika ファルマ (株) より講演料を受けている。

渡辺 彰は、大日本住友製薬 (株)、ユーシービージャパン (株)、MSD (株)、小林製薬 (株)、塩野義製薬 (株)、第一三共 (株)、大正富山医薬品 (株)、田辺三菱製薬 (株)、中外製薬 (株)、富山化学工業 (株)、ファイザー (株)、ヤンセンファーマ (株) より講演料を受けている。渡辺 彰は、医薬ジャーナル社より原稿料を受けている。渡辺 彰は、アステラス製薬 (株)、第一三共 (株)、大日本住友製薬 (株) より奨学 (奨励) 寄付金を受けている。渡辺 彰は、杏林製薬 (株)、塩野義製薬 (株)、第一三共 (株)、大正製薬 (株)、大正富山医薬品 (株)、大鵬薬品工業 (株)、Meiji Seika ファルマ (株) より寄

付講座の資金援助を受けている。

岩田 敏は、Meiji Seika ファルマ (株)、大正富山医薬品 (株)、MSD (株)、ファイザー (株)、アステラス製薬 (株)、ジャパンワクチン (株) より講演料を受けている。岩田 敏は、ファイザー (株)、大正富山医薬品 (株)、大日本住友製薬 (株) より奨学 (奨励) 寄付金を受けている。

鈴木賢二は、杏林製薬 (株) より講演料を受けている。

宮下修行は、第一三共 (株)、アステラス製薬 (株)、ファイザー (株)、大正富山医薬品 (株) より講演料を受けている。

堀 誠治は、杏林製薬 (株) より講演料を受けている。堀 誠治は、第一三共 (株) より奨学 (奨励) 寄付金を受けている。

Table 5 Minimum inhibitory concentrations of *M. catarrhalis*

Drug	Total(n=54)		
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range
ABPC	8	16	1 ~ 16
AMPC	8	16	1 ~ 32
CVA/ AMPC(1:2)	0.25	0.25	≤0.06 ~ 0.5
CVA/ AMPC(1:14)	0.25	0.5	≤0.06 ~ 0.5
PIPC	2	8	0.25 ~ 32
TAZ/ PIPC(TAZ4)	≤0.06	≤0.06	≤0.06
TAZ/PIPC(1:8)	≤0.06	0.125	≤0.06~0.125
CDTR	0.5	2	≤0.06 ~ 4
CFPN	0.5	1	≤0.06 ~ 2
CFDN	0.5	1	0.125 ~ 2
CTM	2	2	0.5 ~ 8
CTRX	1	4	≤0.06 ~ 8
CTX	1	2	0.125 ~ 4
CFTM	1	4	0.25 ~ 8
PAPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06
MEPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06
DRPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06
TBPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06
FRPM	0.5	1	≤0.06 ~ 1
NFLX	0.25	0.25	0.125 ~ 16
CPFV	≤0.06	≤0.06	≤0.06 ~ 8
TFLX	≤0.06	≤0.06	≤0.06 ~ 2
LVFX	≤0.06	0.125	≤0.06 ~ 4
GRNX	≤0.06	≤0.06	≤0.06 ~ 1
AZM	≤0.06	≤0.06	≤0.06 ~ 0.25
CAM	0.125	0.25	≤0.06 ~ 1

(μg/mL)

小田島正明は、杏林製薬(株)の社員である。
 交久瀬善隆は、富山化学工業(株)の社員である。
 長谷川寿一は、東和薬品(株)の社員である。
 牧展子は、大正富山医薬品(株)の社員である。
 和田光市は、沢井製薬(株)の社員である。
 佐藤吉壮、山口禎夫は申告すべきものなし。

文 献

- 1) Sakata H, et al : Nationwide survey of the development of drug-resistance in the pediatric field: drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* in Japan. *J Infect Chemother* 15 : 402-409, 2009
- 2) Sato Y, et al : Nationwide survey of the development of drug-resistant pathogens in the pediatric field: drug sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *J Infect Chemother* 15 : 396-401, 2009
- 3) Hoshino T, et al : 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* 19 : 495-503, 2013
- 4) Tajima T, et al : 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* 19 : 510-516, 2013
- 5) Shiro H, et al : Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric field in 2000-2001, 2004, 2007, 2010, and 2012: evaluation of the changes in drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* and patients' background factors. *J Infect Chemother* 21 : 247-256, 2015
- 6) Iwata S, et al : Genetic analysis of a pediatric clinical isolate of *Moraxella catarrhalis* with resistance to macrolides and quinolones. *J Infect Chemother* 21 : 308-311, 2015
- 7) Okada T, et al : Nationwide survey of *Streptococcus pneumoniae* drug resistance in the pediatric field in Japan. *Pediatr Int* 58 : 192-201, 2016
- 8) Sakata H, et al : Serotype replacement of *Streptococcus pneumoniae* due to seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Pediatr Int* 60 : 52-56, 2018