

原著

千葉県こども病院で 2013 年から 2016 年に分離された
小児臨床検体由来 *Haemophilus influenzae* の
抗菌薬感受性, および血清型に関する検討山本 翔 大¹⁾ 深 沢 千 絵¹⁾ 草 野 泰 造¹⁾
竹 下 健 一¹⁾ 星 野 直¹⁾

要旨 2013~2016 年に千葉県こども病院で小児臨床検体から分離された *Haemophilus influenzae* 926 株の抗菌薬感受性, 並びに血清型に関する検討を行った. β -lactamase 非産生 ampicillin 耐性株は 35.7% で, 当院の 2000 年以降のデータと比較して横ばいで推移していた. β -lactamase 産生株は増加していた. 全 *H. influenzae* に対する MIC₉₀ が低値であったのは tosofloxacin (TFLX) ($\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$), tazobactam/piperacillin ($\leq 0.13 \mu\text{g/mL}$) であったが, TFLX は高度耐性株 (MIC $\geq 16 \mu\text{g/mL}$) が 3 株確認された. 無菌部位から分離されたのは 2 株で, いずれも無莢膜型であった. 莢膜株は全て非無菌部位から分離されたが, b 型莢膜株 (Hib) は 2 株のみで, 非 b 莢膜株が 28 株 (e 型が 14 株, f 型が 14 株) であった. 当院の 2000 年以降のデータとの比較で, Hib の大幅な減少に対し非 b 莢膜株の増加はなく, 血清型置換は認められなかった. 現時点では *H. influenzae* の治療戦略の変更は必要なく, 非 Hib 株による侵襲性感染症のリスクは低いと考えられるが, 今後も継続したモニタリングが必要である.

はじめに

Haemophilus influenzae は小児細菌感染症の代表的な原因菌である. *H. influenzae* type b (Hib) ワクチンの普及に伴い, Hib による侵襲性感染症が激減したことは周知の事実であるが¹⁾, 非侵襲性 *H. influenzae* 感染症の原因菌は, 元々無莢膜型 (non-typeable *H. influenzae*; NTHi) が多いため²⁾, Hib ワクチンの影響が及びにくいことが予想される. そのため, 気管支肺感染症や中耳炎といった非侵襲性感染症の治療方針を考える際は, 従来通り *H. influenzae* を念頭に置いての治療戦略が必要である. 従って, *H. influenzae* の抗菌薬感受性の長期的な

変化を知っておくことは極めて重要である.

当院では, 1990 年代後半から *H. influenzae* の抗菌薬感受性サーベイランスを継続してきた³⁻⁶⁾. 今回は直近 4 年間の抗菌薬感受性を検討した上で, 過去の検討と比較することにより長期間にわたる薬剤感受性の動向について確認した.

また Hib ワクチンの普及に伴う血清型置換が懸念されるが, 我々は 2000~2012 年の分離株については, 既に血清型の解析・検討を行っている⁷⁾. そこで今回は, 直近 4 年間の *H. influenzae* の血清型解析を行うとともに, これまでのデータと比較することにより, その動向についても検討した.

Key words : *Haemophilus influenzae*, 薬剤感受性, 血清型

1) 千葉県こども病院感染症科

連絡先: 山本翔大 〒266-0007 千葉県緑区辺田町 579-1 千葉県こども病院感染症科

I. 対象と方法

1. 2013～2016年の抗菌薬感受性

千葉県こども病院において、2013～2016年の4年間に臨床検体から分離され、抗菌薬感受性を測定した *H. influenzae* 926株を対象に、感受性結果並びに菌株の分離背景について後方視的に検討した。同一患者から別日に分離された菌株は全部で227株あったが、これらは別検体として扱った。別日の間隔は4日間～3年間で、中央値3か月間、平均5か月間であった。また同一患者の異なる部位から分離された菌株は9株あり、これらも別検体として扱った。

なお、抗菌薬感受性は日本化学療法学会標準法に準拠し、ドライプレート‘栄研’（栄研化学）を使用し微量液体希釈法により最少発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration; MIC）を測定した⁸⁾。検討対象抗菌薬は ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), cefditoren (CDTR), cefotaxime (CTX), meropenem (MEPM), tosufloxacin (TFLX), ceftriaxone (CTRX), chloramphenicol (CP) の10薬剤とした。なお、CVA/AMPCの配合比はAMPC:CVA=2:1とし、TAZ/PIPCの配合比はTAZを4 μ g/mLに固定した。 β -lactamase産生能はセフィナーゼディスク（日本ベクトン・ディッキンソン）を使用し、分離したコロニーを直接ディスクに塗布し、5分以内に黄色から赤色に変化したものを β -lactamase陽性とした。

対象となった菌株は、Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) のABPCおよびCVA/AMPCの耐性基準により分類し⁹⁾、 β -lactamase非産生株については、ABPCのMICが1 μ g/mL以下の株を β -lactamase-non-producing ABPC-sensitive strain (BLNAS), 2 μ g/mLの株を β -lactamase-non-producing ABPC-intermediately-resistant strain (BLNAI), 4 μ g/mL以上の株を β -lactamase-non-producing ABPC-resistant strain (BLNAR) と定義した。また、 β -lactamase産生株については、CVA/AMPCのMICが4 μ g/mL以下の株を β -lactamase-producing ABPC-resistant strain (BLPAR), 8 μ g/

mL以上の株を β -lactamase-producing CVA/AMPC-resistant strain (BLPACR) と定義した。

2. 過去の感受性データとの比較

一部のデータについては、当院における2000～2003年（以下Ⅰ期と記載）⁴⁾、2004～2008年（以下Ⅱ期と記載）⁵⁾、並びに2009～2012年（以下Ⅲ期と記載）のデータと比較を行った⁶⁾。比較対象項目は、ABPCおよびCVA/AMPCの耐性度別分離頻度、並びに主な抗菌薬感受性の累積百分率とした。有意差の検定は、Fisherの直接検定法により行い、 $p<0.05$ を有意とした。なお、過去のデータも今回と同様の基準で検体を採取しており、同様の方法で感受性の検査を行っている。ただし、PIPC、TAZ/PIPC、MEPMの3剤は2005年1月に、TFLXは2010年4月に院内のMIC測定メニューに加わったため、それ以降のデータとの比較である。

3. 血清型

無菌部位から分離された全株と、発育したコロニーがムコイド様を呈した菌株については、スライド凝集法、並びにPCR法による血清型確認も併せて行った。スライド凝集法は、インフルエンザ菌莢膜型別用免疫血清（デンカ生研）を使用した。分離した菌株と生食に混ぜたものを試料とし、各莢膜型の血清に混和し、1分以内に強い凝集が観察されたものを陽性とした。PCR法は、Fallaraらの報告に準じて施行した¹⁰⁾。

ムコイド様を呈さなかった菌株は、全てNTHiに分類した。血清型は2000～2012年の結果と併せて検討した⁷⁾。感受性の検討と同様に、2000～2003年をⅠ期、2004～2008年をⅡ期、2009～2012年をⅢ期、今回をⅣ期とし、莢膜型別由来検体数の推移について検討した。有意差の検定は、Fisherの直接検定法により行い、 $p<0.05$ を有意とした。なお、Ⅰ～Ⅲ期についても今回と同様の方法で血清型の確認を行っている。

本検討は千葉県こども病院の倫理委員会の承認を得て行った。

研究課題名 小児臨床検体由来インフルエンザ菌の抗菌薬感受性、血清型の検討

承認番号 2017-059.

表 1 全 926 株の分離背景

分離背景	合計 菌株数 (%)	菌株数				
		BLNAS	BLNAI	BLNAR	BLPAR	BLPACR
total	926 (100)	340	115	331	77	63
性						
男	542 (58.5)	193	67	205	38	39
女	384 (41.5)	147	48	126	39	24
年齢						
0 歳	147 (15.9)	55	21	55	8	8
1 歳	209 (22.6)	60	31	86	15	17
2～5 歳	311 (33.6)	118	37	108	23	25
6 歳以上	259 (28.0)	107	26	82	31	13
部位						
喀痰	565 (61.0)	212	61	207	51	34
鼻腔/鼻汁	81 (8.7)	37	8	23	7	6
耳漏	36 (3.9)	17	5	9	2	3
咽頭/鼻咽頭	211 (22.8)	59	38	80	16	18
眼脂	26 (2.8)	13	2	8	1	2
血液	1 (0.1)	1	0	0	0	0
その他	6 (0.6)	1* ¹	1* ²	4* ³	0	0

BLNAS: β -lactamase-non-producing ampicillin-sensitive strain, BLNAI: β -lactamase-non-producing ampicillin-intermediately-resistant strain, BLNAR: β -lactamase-non-producing ampicillin-resistant strain, BLPAR: β -lactamase-producing ampicillin-resistant strain, BLPACR: β -lactamase-producing clavulanic acid / ampicillin-resistant strain

*¹ 膿 (耳漏孔感染, 切開), *² 腹部ドレーン先端, *³ 膿 (頸部感染, 切開) 3, 帯下 1

II. 成 績

1. 2013～2016 年の抗菌薬感受性

全 926 株の分離背景を表 1 に示した。患者年齢別には 2～5 歳 311 株 (33.6%), 6 歳以上 259 株 (28.0%), 1 歳 209 株 (22.6%), 0 歳 147 株 (15.9%) の順に多く認めた。検体別には、喀痰の 565 株 (61.0%) が最多で、以下咽頭・鼻咽頭 211 株 (22.8%), 鼻腔・鼻汁 81 株 (8.7%) と続き、無菌部位は血液が 1 株、腹部ドレーンの先端が 1 株であった。今回髄液由来株はなかった。

H. influenzae の各抗菌薬に対する感受性分布を図 1 に示した。MIC₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) は、TFLX (≤ 0.06), TAZ/PIPC (≤ 0.13), CDTR および CTRX (0.25) の順で優れていた。

TAZ/PIPC と TFLX は ABPC および CVA/AMPC の耐性に影響されず良好な感受性を示した (図 1a, 図 1c) が、MIC 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上という TFLX 高度耐性株を 3 株認めた。

2. 過去の感受性データとの比較

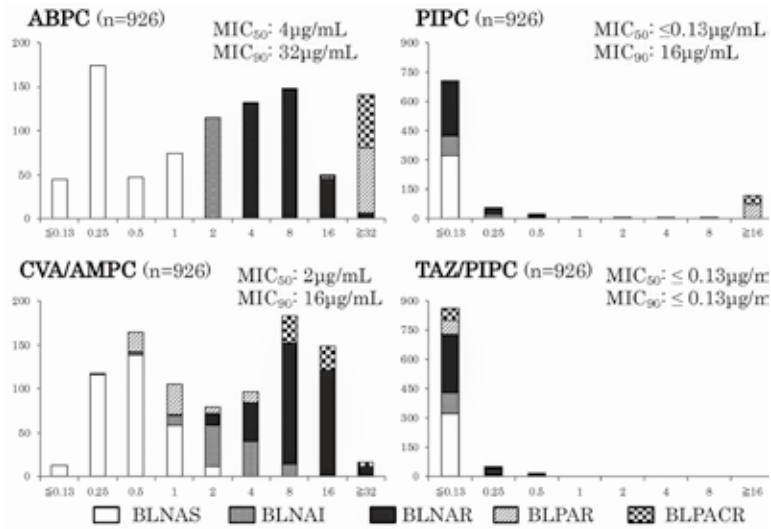
ABPC および CVA/AMPC 耐性度別の分離頻度

を、I 期、II 期、III 期の結果とともに示した (図 2)。今回は、BLNAS 36.7%, BLNAI 12.4%, BLNAR 35.7%, BLPAR 8.3%, BLPACR 6.8% であった。耐性度別分離頻度を経年的にみると、これまで増加傾向にあった BLNAR は今回増加がみられず ($p=0.24$), 横ばいとなっていた。

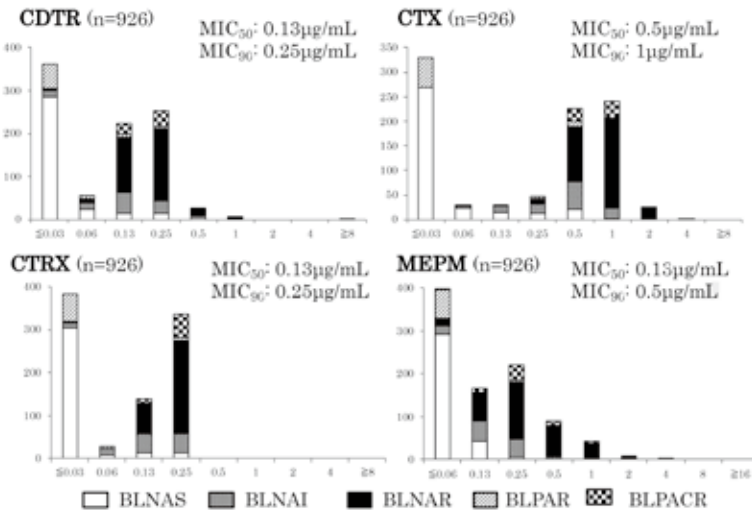
一方、 β -lactamase 産生株 (BLPAR と BLPACR) が 8.8%, 10.5%, 9.7% とこれまで 10% 前後で推移してきたが、今回は 15.1% と III 期と比較し有意に増加していた ($p=0.0002$)。特に、BLPACR の頻度は 1.8%, 3.7%, 4.5% とこれまでも経年的な増加傾向がみられていたが、今回は 6.8% と III 期と比較しさらに増加がみられた ($p=0.021$)。BLNAS は、I 期、II 期、III 期の順に 65.5%, 47.8%, 38.2% と減少傾向にあったが、今回は 36.7% と有意な減少はみられなかった。

2000 年以降の β ラクタム系薬 (ABPC, CVA/AMPC, PIPC, TAZ/PIPC, CDTR, CTX, CTRX, MEPM) の MIC 累積百分率を、I 期を長鎖線、II 期を破線、III 期を点線、今回を実線で示した (図 3)。なお、PIPC, TAZ/PIPC, MEPM は、2004 年に

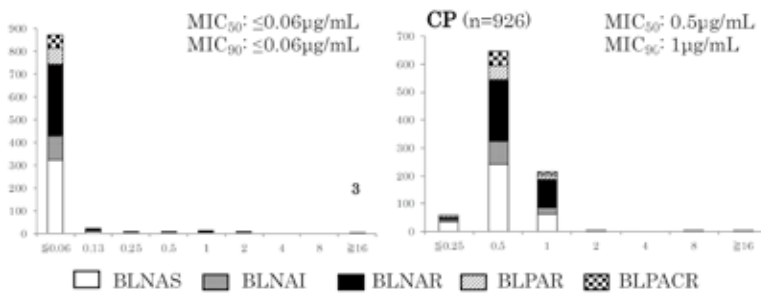
a. ペニシリン系薬に対する感受性分布



b. セフェム系薬/MEPM に対する感受性分布



c. TFLX/CP に対する感受性分布

図1 *H. Influenzae* の各抗菌薬に対する感受性分布

縦軸は菌株数, 横軸は MIC (μg/mL) を表している. TFLX については, グラフ上に高度耐性株の菌株数を表示した.

図1 図説続き

MIC: minimum inhibitory concentration, ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, CDTR: cefditoren, CTX: cefotaxime, CTRX: ceftriaxone, MEPM: meropenem, TFLX: tosufloxacin, CP: chloramphenicol, BLNAS: β -lactamase-non-producing ampicillin-sensitive strain, BLNAI: β -lactamase-non-producing ampicillin-intermediately-resistant strain, BLNAR: β -lactamase-non-producing ampicillin-resistant strain, BLPAR: β -lactamase-producing ampicillin-resistant strain, BLPACR: β -lactamase-producing clavulanic acid / ampicillin-resistant strain

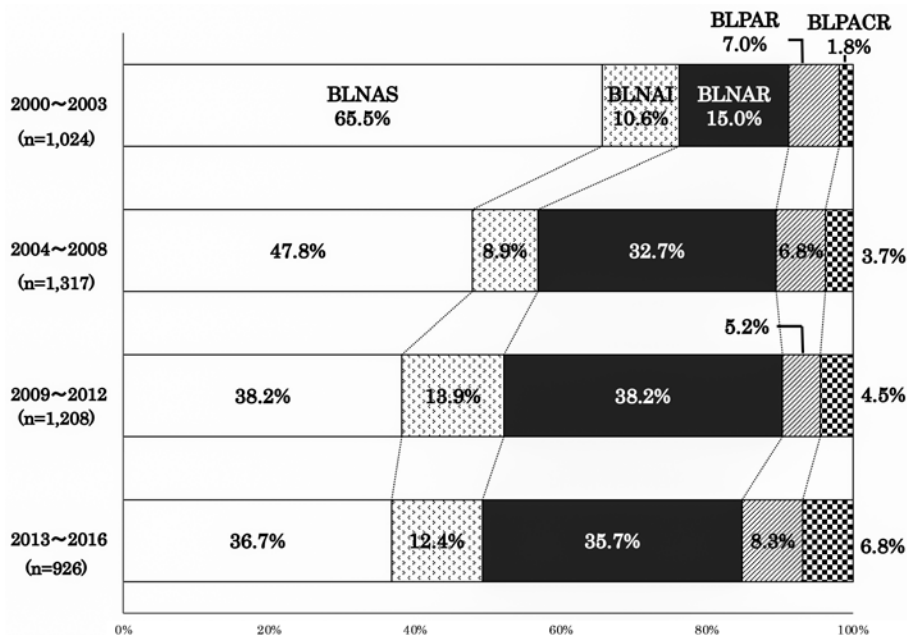


図2 ampicillin および clavulanic acid/amoxicillin 耐性度別の分離頻度

BLNAS: β -lactamase-non-producing ampicillin-sensitive strain, BLNAI: β -lactamase-non-producing ampicillin-intermediately-resistant strain, BLNAR: β -lactamase-non-producing ampicillin-resistant strain, BLPAR: β -lactamase-producing ampicillin-resistant strain, BLPACR: β -lactamase-producing clavulanic acid/ampicillin-resistant strain

MICの測定パネルに加わったため、Ⅱ期以降でのデータ比較となった。ABPC, CVA/AMPC, CDTR, CTX, CTRXは、これまでの検討で経年的にグラフが下方シフトし、低感受性化がみられていたが、Ⅲ期から今回にかけては大きな変化はみられなかった。また、TAZ/PIPC, MEPMについては、全期間を通じて低感受性化はみられなかった。一方で、PIPCはグラフが下方にシフトし低感受性化がみられていた。

3. 血清型

今回、目視でムコイド株と判定されたのは30株で、無菌部位由来株は2株であった。これら計32株について、スライド凝集法およびPCR法により

血清型の判定を行った。ムコイド株30株は全て莢膜株であり、その内訳はHibが2株、e型が14株、f型が14株であった。無菌部位由来の2株はNTHiであった。スライド凝集法とPCR法の結果は、全て一致した。

各期間の血清型別菌株数の内訳を、検体種類別に表2に示した。HibはⅡ期をピークに減少傾向であり、Ⅳ期は2株のみと大幅に減少していた。この2株はいずれも喀痰由来であり、BLNASとBLNAIであった。e型とf型はⅡ期以降、各期10株台で推移しており、今回も増加はなかった。その他の血清型はみられなかった。

無菌部位由来株のみに着目すると、こちらもⅡ

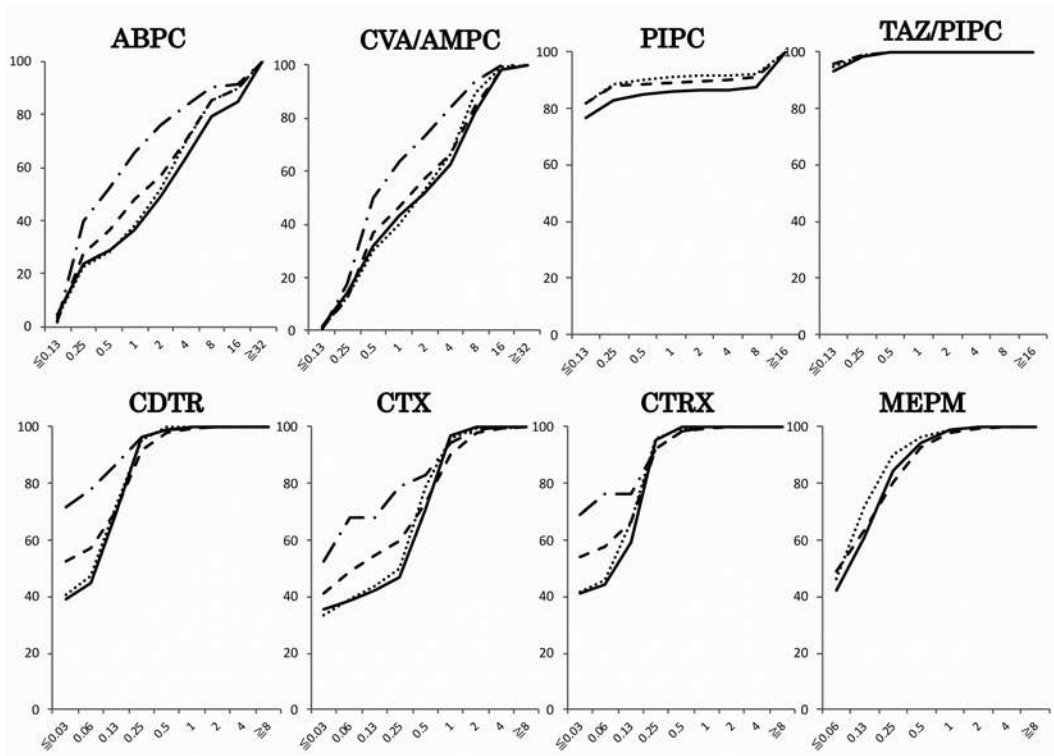


図3 βラクタム系薬のMIC累積百分率

I期(2000~2003年)を長鎖線, II期(2004~2008年)を破線, III期(2009~2012年)を点線, 今回(2013~2016年)を実線で示した。菌株数はI期1024株, II期1317株, III期1208株, 今回が926株である。グラフは縦軸が%, 横軸がMIC(μg/mL)を表している。MIC: minimum inhibitory concentration, ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, CDTR: ceftidoren, CTX: cefotaxime, CTRX: ceftriaxone, MEPM: meropenem

表2 各期間の血清型別菌株の内訳

期間(年)		I(2000~2003)				II(2004~2008)				III(2009~2012)				IV(2013~2016)				
血清型		b	e	f	NT	b	e	f	NT	b	e	f	NT	b	e	f	NT	
無菌部位	血液	2	0	0	0	7	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	1
	髄液	4	0	0	0	16	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	0	0	0	0	3 ^{*1}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ^{*2}
	subtotal	6	0	0	0	26	0	1	0	16	0	0	0	0	0	0	0	2
非無菌部位	喀痰	13	4	4	599	26	9	4	845	28	8	5	703	2	9	6	548	
	鼻腔/鼻汁	5	1	0	197	10	1	2	192	2	0	0	133	0	4	4	73	
	耳漏	1	1	1	90	6	0	2	73	1	1	2	48	0	0	1	35	
	咽頭/鼻咽頭	3	1	2	38	4	1	0	81	5	2	2	213	0	1	3	207	
	眼脂	1	1	0	34	1	0	0	22	0	0	0	30	0	0	0	26	
	その他	1	0	0	21	1	0	1	9	2	0	1	11	0	0	0	5	
	subtotal	24	8	7	979	48	11	9	1222	38	11	10	1138	2	14	14	894	
total	30	8	7	979	74	11	10	1222	54	11	10	1138	2	14	14	896		

*¹ 関節液, *² 腹腔ドレーン先端, NT: non-typeable

期をピークに減少傾向であり、Ⅳ期は2株と大幅な減少がみられた。過去の検討では、菌血症由来のf型が1株あったが、その他は全てHibであった。今回は無菌部位由来株にHibがなく、NTHiを2株認めたのみであった。

Ⅲ. 考 察

1990年代末から2000年代初頭にかけて日本国内でBLNARが急速に増加した一方で、 β -lactamase産生株には大きな変化がなかった¹¹⁾。当院でもⅠ～Ⅲ期にかけてBLNARが増加傾向であったが、 β -lactamase産生株は概ね横ばいであった⁶⁾。すなわち、当院における*H. influenzae*の抗菌薬感受性の推移は、国内の他施設と同様の傾向であったといえる。

今回の検討では、BLNARの有意な増加がみられず、Ⅲ期から横ばいに推移していた。本邦におけるこれまでのBLNARの増加は、セフェム系薬の不適切使用が一因と考えられている¹²⁾。近年、各種ガイドラインの普及や薬剤耐性（AMR）対策の機運の高まりがみられており、尾内らは0～7歳児の肺炎に対するセフェム系薬の処方頻度が、2009年の53.9%から2012年の33.2%に減少したと報告している¹³⁾。すなわち、抗菌薬使用の適正化が進んでセフェム系薬の処方が減少し、BLNARの分離頻度の増加に歯止めがかかった可能性がある。当院のある千葉県における抗菌薬販売数をみると、2013年から2016年にかけて第2世代および第3世代セフェム系薬が減少傾向にあった¹⁴⁾。当院は県の二次、三次医療を担っており、千葉県全域から患者が集まってくることを考えると、今回の検討でBLNARの分離頻度の増加がなかった背景には、このような千葉県内での抗菌薬使用量の変化が関与している可能性がある。

一方で、今回は β -lactamase産生株の増加がみられた。国内の他施設では、 β -lactamase産生株は1990年代終わりから減少傾向にあったが、2000年代の後半から増加傾向との報告がある¹⁵⁾。米国では市中感染の気道感染症に対し、amoxicillinなどの比較的狭域な抗菌薬が処方の中心であった時代には β -lactamase産生株が急増し、1990年代に処方の中心が第3世代セフェム系薬などの広域抗菌

薬に代わって以降、減少したとの報告がある¹⁶⁾。したがって、 β -lactamase産生株の増加は、BLNARの場合と同様に、抗菌薬の処方の変化が背景因子の一つと推測される。また、海外では遺伝的に近いBLPACRの集積報告がある¹⁷⁾。本検討は単一施設での報告であることから、 β -lactamase産生株のクローンが集積した可能性も考えられる。

BLNARは、penicillin-binding protein (PBP) 3をコードする*ftsI*遺伝子の変異によって生じるため、BLNARが増加すれば、ペニシリン系、セフェム系抗菌薬の感受性が低下する¹⁸⁾。実際に、過去の当院の報告においても、BLNARの増加を反映してABPC、CVA/AMPC、CTX、CTR、CDTRの感受性の経年的な低下がみられていた⁶⁾。今回はBLNARの増加がないことを反映して、これらの抗菌薬の感受性はⅢ期と比較して変わらないか、MIC₅₀が1管上昇（ABPC、CTX）するにとどまっていた。今回はPIPのMIC₉₀が16 μ g/mLとⅢ期の0.5 μ g/mLから5管上昇しており⁶⁾、感受性の著明な低下が確認されたが、これは β -lactamase産生株が増加したことによる影響と考えられた。このことはTAZ/PIPの感受性は低下していなかったことから裏付けられる。

前回の検討に引き続き⁶⁾、最も良好な感受性を示したTFLXであったが、今回MIC 16 μ g/mL以上の高度耐性株が3株認められた。このようなキノロン高度耐性株は、Ⅰ～Ⅲ期には分離されておらず、今回初めて分離された。*H. influenzae*のキノロン耐性株は、標的酵素であるDNAジャイレースやトポイソメラーゼ遺伝子に存在するquinolone-resistance-determining region (QRDR)の変異と、菌体内の薬物排泄機構の変異によって生じる¹⁹⁾。本邦成人例においては、既にTFLX高度耐性株の報告があるが¹⁹⁾、小児例における高度耐性株についてはこれまで報告がなかった。

2011年に小児呼吸器感染症ガイドラインが改訂され、耐性菌による肺炎が疑われる症例の推奨薬剤にTFLXとtebipenem-pivoxilが加わった。また2012年にはマクロライド耐性の肺炎マイコプラズマが大流行した。その結果、小児へのキノロン処方量は大きく増加し、2012年時点のTFLX処方数は、小児肺炎患者全体の半数近くを占めるに至っ

た¹³⁾。抗菌薬の耐性化は、その消費量と相関するとの報告があり²⁰⁾、今後 TFLX 高度耐性株の増加が懸念される。

2008 年 12 月に本邦に導入された Hib ワクチンは、2011 年の公費助成化、2013 年の定期接種化を経て大きく普及が進み、Hib の侵襲性感染症は激減した¹⁾。肺炎球菌では、肺炎球菌結合型ワクチン普及後は、ワクチン株による侵襲性感染症はほとんどみられなくなっている。一方で非ワクチン株による感染症が増加傾向にあり²¹⁾、*H. influenzae* においても同様の血清型置換が懸念される。しかし、Hib ワクチン導入後 20 年以上が経過している諸外国では、Hib による侵襲性感染症は激減しているものの、NTHi や e 型、f 型を中心とした非 b 莢膜株による侵襲性感染症は微増にとどまっている^{22, 23)}。すなわち、明らかな血清型置換はみられておらず、肺炎球菌における状況とは異なっている。

本検討においても、無菌部位由来 Hib の減少はみられたが、NTHi や非 b 莢膜株の増加は確認されず、血清型置換は生じていないものと考えられた。しかし、*H. influenzae* 全体では、I～IV 期を通じて一定数の非 b 莢膜株が検出されている。非 b 莢膜株は e 型と f 型のみで占められていたが、2004 年の f 型 1 株は侵襲性感染症由来であり、2013 年には愛知県、神奈川県でやはり f 型による侵襲性感染症が発生している²⁴⁾。さらに、これらの f 型株を MLST 法で解析すると、世界的に侵襲性感染症を生じている ST124 であった^{23, 24)}。侵襲性の強い株が蔓延している可能性があり、今後の動向に注意が必要である。

本検討は、単独施設で分離された株に対し実施したものであり、局地的な感受性の変化をみているに過ぎない。そのため、今回の感受性結果を他施設や他の地域での治療に直接活かせるとは限らない。また同一患者から複数回にわたって菌が検出された場合や、異なる部位から検出された場合も別検体として扱っているため、菌株が一部重複している可能性がある。

血清型については、無菌部位由来株はスライド凝集法と PCR 法により全株の確認を行ったが、非無菌部位由来株については検査技師の目視判断を

基に菌株を抽出しているため、莢膜株の取りこぼしがあることも否定出来ない。すなわち、莢膜株の頻度が過少評価され、正確な血清型分布を示していない可能性がある。さらに、*H. influenzae* が分離された臨床背景を検討していないため、特に非無菌部位由来株については病原性を加味した評価が出来ていない。病原菌に特化した検討を行うことも、今後の検討課題である。

結 語

今回の検討では、抗菌薬感受性の傾向として BLNAR が横ばいで、 β -lactamase 産生株が約 5% 増加していた。現時点では *H. influenzae* 感染症の治療戦略に大きな変更は必要ないと考える。また血清型別では Hib の検出率が激減しており、無菌部位からの検出がなくなっていた。一方で血清型置換は認められず、非 Hib 株による侵襲性感染症増加のリスクは低いと考えられる。*H. influenzae* の抗菌薬感受性に加え、血清型の変化を長期的にみた報告はなく、今後も継続したモニタリングが必要と考える。

本論文の研究内容について、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。

謝 辞

本論文で検討した検体の処理・データ記録をして頂きました当院検査科の佐藤洋子氏、佐藤万里氏、村上恵氏に深謝致します。

文 献

- 1) Ishiwada N, et al: The incidence of pediatric invasive *Haemophilus influenzae* and pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan before and after the introduction of conjugate vaccines. *Vaccine* 32 : 5425-5431, 2014
- 2) Barenkamp SJ: *Haemophilus influenzae*. Textbook of Pediatric Infectious Diseases Seventh Edition, Cherry JD, et al, eds, W.B.Saunders, Philadelphia, 2013, 1665-1684
- 3) Ohkusu K, et al: Antibiotic resistance among recent clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in Japanese children. *Diagn Microbiol Infect Dis*

- 36 : 249-254, 2000
- 4) 星野 直, 他 : 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 78 : 943-951, 2004
 - 5) 澤田 恭子, 他 : 2004 年から 2008 年の小児由来 *Haemophilus influenzae* の抗菌薬感受性に関する検討. 感染症学雑誌 84 : 441-448, 2010
 - 6) 星野 直, 他 : 千葉県こども病院における 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
 - 7) 朽名 悟, 他 : 小児臨床検体由来インフルエンザ菌非 b 型莢膜株に関する検討. 感染症学雑誌 89 : 237-243, 2013
 - 8) 日本化学療法学会 抗菌薬測定法検討委員会 : 微量液体希釈法による MIC 測定法. Chemotherapy 38 : 102-105, 1990
 - 9) Clinical and Laboratory Standards Institute: Diameter and minimal inhibitory concentration breakpoints for *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae*. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 27th edition, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA, 2017, 68-71
 - 10) Falla TJ, et al : PCR for capsular typing of *Haemophilus influenzae*. J Clin Microbiol 32 : 2382-2386, 1994
 - 11) 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
 - 12) 小池 宙, 他 : 東京都心部におけるインフルエンザ菌の抗菌薬耐性の経年的変化(2004 年~2013 年). 日本プライマリ・ケア連合学会誌 38 : 263-267, 2015
 - 13) 尾内一信, 他 : 小児肺炎の外来治療における新規経口抗菌薬の影響. The Japanese Journal of Antibiotics 67 : 157-166, 2014
 - 14) “都道府県別抗菌薬販売量サーベイランス”. AMR 臨床リファレンスセンター. <http://amrcrc.ncgm.go.jp/surveillance/index.html>, (参照 2018/7/13).
 - 15) 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 : 43-49, 2014
 - 16) Kris P, et al : Decreasing prevalence of β -lactamase production among respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States. J Antimicrob Chemother 49 : 2561-2564, 2005
 - 17) Barbosa AR, et al : Polymorphism in *ftsI* gene and β -lactam susceptibility in Portuguese *Haemophilus influenzae* strains : clonal dissemination of β -lactamase-positive isolates with decreased susceptibility to amoxicillin/clavulanic acid. J Antimicrob Chemother 66 : 788-796, 2011
 - 18) 生方公子 : 治療上問題となる耐性菌 : その検出方法と分子疫学. 小児感染免疫 20 : 153-162, 2008
 - 19) Yokota S, et al : Emergence of fluoroquinolone-resistant *Haemophilus influenzae* strains among elderly patients but not among children. J Clin Microbiol 48 : 361-365, 2008
 - 20) Austin DJ, et al : The relationship between volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. Proc Natl Acad Sci USA 96 : 1152-1156, 1999
 - 21) 常 彬, 他 : “小児侵襲性肺炎球菌感染症由来菌株の細菌学的解析結果”. 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2300-related-articles/related-articles-416/5026-dj4164.html>, (参照 2018/2/9).
 - 22) “Active bacterial core surveillance (ABCs)”. Centers for Disease Control and prevention. <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surv-reports.html>, (参照 2018/2/9).
 - 23) Ladhani SN, et al : Invasive *Haemophilus influenzae* serotype e and f disease, England and Wales. Emerg Infect Dis 18 : 725-732, 2012
 - 24) Hoshino T, et al : Analysis of *Haemophilus influenzae* serotype f isolated from three Japanese children with invasive *H. influenzae* infection. J Med Microbiol 65 : 355-358, 2015

Antimicrobial susceptibility and serotypes of *Haemophilus influenzae* isolated from pediatric patients at Chiba Children's Hospital between 2013 and 2016

Shota YAMAMOTO¹⁾, Chie FUKASAWA¹⁾, Taizo KUSANO¹⁾,
Kenichi TAKESHITA¹⁾, Tadashi HOSHINO¹⁾

1) *Division of Infectious Diseases, Chiba Children's Hospital*

This study examined the antimicrobial susceptibility and serotypes of 926 *Haemophilus influenzae* isolates obtained from pediatric patients between 2013 and 2016. The percentage distribution of β -lactamase-non-producing ampicillin-resistant strains was 35.7%, which had not increased from that obtained in the authors' previous study after 2000. However, the percentage of β -lactamase-producing strains did increase. Tosufloxacin ($\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$) and tazobactam/piperacillin ($\leq 0.13 \mu\text{g}/\text{mL}$) exhibited a low 90% minimum inhibitory concentration against *H. influenzae*, however, 3 highly-resistant strains to tosofloxacin ($\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$) were observed. Only 2 non-typeable and all the serotyped strains were obtained from sterile and non-sterile sites, respectively. Serotype b strains (Hib) comprised only 2 of the 926 isolates; with their distribution dramatically decreased from that observed in the previous study after 2000. On the other hand, non-serotype b-capsulated strains were identified in 28 isolates, and 14 of them were serotyped as type e, whereas, the other 14 were serotyped as type f; and their distribution did not increase. Serotype replacement was not observed. For now, we do not need to change the therapeutic strategy against *H. influenzae*, and there is few risk of invasive infection of non-Hib strains. However, we need to continue to monitor the antimicrobial susceptibility and serotypes of *H. influenzae*.

Key words: *Haemophilus influenzae*, antimicrobial susceptibility, serotypes

(受付：2018年4月26日，受理：2018年12月27日)

* * *