

2012年～2014年に小児より分離された *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* に対する各種抗菌薬の感受性

田中 知 暁¹⁾ 新 村 裕 子¹⁾ 前 出 卓 也²⁾³⁾
 采 野 貴 代子³⁾ 小 松 方²⁾⁴⁾ 和 田 恭 直²⁾⁵⁾
 野 村 伸 彦¹⁾

Antibacterial susceptibility of
Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*
isolated from pediatric patients (2012-2014)

Tomoaki TANAKA¹⁾, Yuko SHINMURA¹⁾, Takuya MAEDE²⁾³⁾, Kiyoko UNENO³⁾,
Masaru KOMATSU²⁾⁴⁾, Yasunao WADA²⁾⁵⁾, and Nobuhiko NOMURA¹⁾

1) Research Laboratories, Toyama Chemical Co., Ltd.

2) The Study Group of Bacterial Resistance in the Kinki Region of Japan

3) Research Laboratories, FALCO biosystems Ltd.

4) Department of Clinical Laboratory Science, Tenri Health Care University

5) Department of Clinical Laboratory, Hyogo Medical University Hospital

要 旨

2012年～2014年にかけて、小児感染症患者より分離された *Streptococcus pneumoniae* 52株、*Haemophilus influenzae* 76株および *Moraxella catarrhalis* 34株を対象に、主に小児に適応のある各種抗菌薬の感受性を測定し、耐性菌の分離頻度および感受性動向について検討した。

S. pneumoniae 52株において、penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) および penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) の分離頻度はそれぞれ44.2%および25.0%であった。*S. pneumoniae* に対する各種抗菌薬の MIC₉₀ は、tebipenem (TBPM) が0.0625 μg/mLと最も低く、次いで tosusfloxacina (TFLX) が0.125 μg/mL, levofloxacin (LVFX), cefditoren (CDTR) および clavulanic acid / amoxicillin (CVA/AMPC, 1:14) が1 μg/mLであった。*H. influenzae* 76株においては、β-lactamase-nonproducing ampicillin (ABPC)-susceptible *H. influenzae* (BLNAS) および β-lactamase-nonproducing ABPC-resistant *H. influenzae* (BLNAR) の分離頻度はそれぞれ30.3%および50.0%であった。*H. influenzae* に対する各種抗菌薬の MIC₉₀ は、TFLX が0.0156 μg/mLと最も低く、次いで LVFX が0.0313 μg/mL, CDTR が0.5 μg/mLであった。*M. catarrhalis* 34株に対

1) 富山化学工業株式会社 総合研究所 (〒930-8508 富山県富山市下奥井 2-4-1)

2) 近畿耐性菌研究会

3) フェルコバイオシステムズ 総合研究所 (〒613-0036 京都府久世郡久御山町田井西荒見 17-1)

4) 天理医療大学 医療学部 (〒632-0018 奈良県天理市別所町 80-1)

5) 兵庫医科大学病院 臨床検査部 (〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1)

する各種抗菌薬のMIC₉₀は、TFLXおよびTBPMが0.0313 μg/mLと最も低く、次いでazithromycin (AZM) が0.0625 μg/mL, LVFXが0.125 μg/mL, clarithromycin (CAM) が0.25 μg/mL, CVA/AMPCが0.5 μg/mL, cefdinir (CFDN) が1 μg/mLであった。

2004年～2006年, 2009年～2010年に小児より分離された*S. pneumoniae*および*H. influenzae*, ならびに2007年に小児より分離された*M. catarrhalis*を対象に測定した感受性報告と比較したところ, 一部を除き, 概ね感受性動向に変化は認められなかった。

諸 言

Streptococcus pneumoniae や *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* は, 小児の下気道感染症や急性中耳炎などの主要な原因菌であり, 喀痰や中耳貯留液, 鼻汁などの臨床検体から高頻度に分離される^{1)~3)}。*S. pneumoniae* では penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) が, *H. influenzae* では β-lactamase-nonproducing ampicillin (ABPC)-resistant *H. influenzae* (BLNAR) が既に臨床上問題になっており⁴⁾⁵⁾, また, *M. catarrhalis* はそれ自身の病原性は弱いものの, β-ラクタマーゼの産生率が95%前後を占め, 間接起炎菌として重要である⁶⁾。*S. pneumoniae* に対しては2010年より7価肺炎球菌ワクチン(PCV7)が, さらに2013年より13価肺炎球菌ワクチン(PCV13)が導入され, *H. influenzae* に対しても, 2008年より*H. influenzae* b型菌(Hib)ワクチンが導入された。一方, 抗菌薬も, 2009年から2010年にかけて小児に適応を有したキノロン系抗菌薬TFLXおよびカルバペネム系抗菌薬TBPMが上市され, 小児の感染症における治療の選択の幅が広がった。

今回, 我々は主に小児に適応を有した各種抗菌薬に対する*S. pneumoniae*, *H. influenzae* および*M. catarrhalis*の感受性を測定し, 耐性菌の分離頻度および感受性動向について調査したので報告する。

材 料 と 方 法

1. 使用菌株

2012年～2014年にかけて, 15歳未満の小児から分離された*S. pneumoniae* 52株, *H. influenzae* 76株および*M. catarrhalis* 34株を用いた。

各施設で分離された菌株は, マイクロバンクにて凍結保存した。MIC測定時, 被験菌株を寒天平板上で増菌し, 5代継代以内の単一コロニーを使用し

た。

2. 使用抗菌薬

被験薬剤として, tosuflouxacin (TFLX), levofloxacin (LVFX), clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM), cefditoren (CDTR), cefdinir (CFDN), clavulanic acid / amoxicillin (CVA/AMPC), tebipenem (TBPM) の計8薬剤を用いた。ただし, *S. pneumoniae* においては penicillin G (PCG) に対する, *H. influenzae* においては ABPC に対する最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) も併せて測定した。CVA/AMPC は, AMPC 換算として MIC を測定した。なお, CVA/AMPC は 1 : 14 の濃度比で MIC 測定に使用した。

3. 薬剤感受性測定

MICの測定は, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 標準法に準じた微量液体希釈法⁷⁾で行った。

感受性および耐性株の分類は, CLSIの規定⁸⁾を参考とし, *S. pneumoniae* においては PCG の MIC が 0.0625 μg/mL 以下の株を penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), 0.125 から 1 μg/mL の株を penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP), 2 μg/mL 以上の株を PRSP とした。また, *H. influenzae* においては, β-ラクタマーゼ非産生であり, ABPC の MIC が 1 μg/mL 以下の株を β-lactamase-nonproducing ABPC-susceptible *H. influenzae* (BLNAS), 2 μg/mL の株を β-lactamase-nonproducing ABPC-intermediate resistant *H. influenzae* (BLNAI), 4 μg/mL 以上の株を BLNAR とし, β-ラクタマーゼ産生であり, CVA/AMPC の MIC が 4 μg/mL 以下の株を β-lactamase-producing ABPC-resistant *H. influenzae* (BLPAR), 8 μg/mL 以上の株を β-lactamase-producing CVA/AMPC-resistant *H. influenzae*

Table 1 分離材料別菌株数

| 菌種 | 分離材料 | | | | | | 合計 |
|-----------------------|--------------|-------------|--------------|--------------|------------|------------|-----|
| | 鼻腔 | 鼻汁 | 咽頭 | 喀痰 | 耳漏 | その他 | |
| <i>S. pneumoniae</i> | 31 | 0 | 13 | 5 | 2 | 1 | 52 |
| <i>H. influenzae</i> | 38 | 0 | 29 | 5 | 2 | 2 | 76 |
| <i>M. catarrhalis</i> | 14 | 11 | 0 | 9 | 0 | 0 | 34 |
| 合計 (%) | 83 (51.2) | 11 (6.8) | 42 (25.9) | 19 (11.7) | 4 (2.5) | 3 (1.9) | 162 |

Table 2 各菌種の薬剤感受性

| 菌種 | 被験薬剤 | MIC range ($\mu\text{g/mL}$) | MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$) | MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$) |
|--------------------------------|----------|--------------------------------|--|--|
| <i>S. pneumoniae</i> (52株) | TFLX | 0.0625-0.25 | 0.125 | 0.125 |
| | LVFX | 0.5-2 | 1 | 1 |
| | CAM | 0.0313- > 128 | > 128 | > 128 |
| | AZM | 0.0625- > 128 | > 128 | > 128 |
| | CDTR | 0.0078-2 | 0.25 | 1 |
| | CFDN | 0.0313-8 | 0.5 | 8 |
| | CVA/AMPC | 0.0156-4 | 0.25 | 1 |
| | TBPM | 0.001-0.12 | 0.0078 | 0.0625 |
| <i>H. influenzae</i> (76株) | TFLX | 0.0039-2 | 0.0078 | 0.0156 |
| | LVFX | 0.0078-1 | 0.0156 | 0.0313 |
| | CAM | 2-32 | 8 | 16 |
| | AZM | 0.25-8 | 2 | 4 |
| | CDTR | 0.0039-4 | 0.125 | 0.5 |
| | CFDN | 0.0313-64 | 4 | 16 |
| | CVA/AMPC | 0.125-64 | 8 | 32 |
| | TBPM | 0.0313-8 | 0.5 | 2 |
| <i>M. catarrhalis</i> (34株) | TFLX | 0.0078-1 | 0.0156 | 0.0313 |
| | LVFX | 0.0313-4 | 0.0625 | 0.125 |
| | CAM | 0.0313-1 | 0.125 | 0.25 |
| | AZM | 0.0156-0.2 | 0.0313 | 0.0625 |
| | CDTR | 0.0625-16 | 2 | 4 |
| | CFDN | 0.125-2 | 0.5 | 1 |
| | CVA/AMPC | 0.0625-1 | 0.5 | 0.5 |
| | TBPM | 0.0039-0.0625 | 0.0313 | 0.0313 |

(BLPACR) とした。なお、 β -ラクタマーゼ産生能は、ニトロセフィン法により確認した。

結 果

1. 分離材料

分離材料別の菌株数を Table 1 に示す。全使用菌株 162 株分離材料別の分離頻度は、鼻汁を含む鼻腔由来が 94 株 (58.0%) と最も多く、次いで咽頭由来が 42 株 (25.9%)、喀痰が 19 株 (11.7%)、耳漏が 4 株 (2.5%)、その他 3 株 (1.9%) であった。

2. 薬剤感受性

各菌種の MIC を Table 2 に示す。

① *S. pneumoniae*

MIC₅₀ は TBPM が 0.0078 $\mu\text{g/mL}$ 、次いで TFLX が 0.125 $\mu\text{g/mL}$ 、CDTR および CVA/AMPC が 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 、CFDN が 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、LVFX が 1 $\mu\text{g/mL}$ 、CAM および AZM が > 128 $\mu\text{g/mL}$ であった。MIC₉₀ は TBPM が 0.0625 $\mu\text{g/mL}$ 、次いで TFLX が 0.125 $\mu\text{g/mL}$ 、LVFX、CDTR および CVA/AMPC が 1 $\mu\text{g/mL}$ 、CFDN が 8 $\mu\text{g/mL}$ 、CAM および

Table 3 耐性菌の分離頻度と薬剤感受性

| | 被験薬剤 | MIC ₉₀ (μg/mL) | | |
|----------------------|----------|---------------------------|---------------------|--------------------|
| | | PSSP 23株 (44.2%) | PISP 16株 (30.8%) | PRSP 13 (25.0%) |
| <i>S. pneumoniae</i> | TFLX | 0.25 | 0.125 | 0.125 |
| | LVFX | 2 | 1 | 1 |
| | CAM | > 128 | > 128 | > 128 |
| | AZM | > 128 | > 128 | > 128 |
| | CDTR | 0.25 | 0.5 | 1 |
| | CFDN | 0.5 | 4 | 8 |
| | CVA/AMPC | 0.0625 | 1 | 2 |
| | TBPM | 0.002 | 0.0313 | 0.0625 |

| | 被験薬剤 | MIC ₉₀ (μg/mL) | | | MIC range (μg/mL) | |
|----------------------|----------|---------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|---------------------|
| | | BLNAS 23株 (30.3%) | BLNAI 10株 (13.2%) | BLNAR 38株 (50.0%) | BLPAR 2株 (2.6%) | BLPACR 3株 (3.9%) |
| <i>H. influenzae</i> | TFLX | 0.0156 | 0.0313 | 0.0625 | 0.0078-0.0156 | 0.0078-0.0156 |
| | LVFX | 0.0313 | 0.0313 | 0.125 | 0.0156-0.0313 | 0.0156 |
| | CAM | 16 | 16 | 16 | 8-16 | 8-16 |
| | AZM | 2 | 4 | 4 | 1-2 | 1-4 |
| | CDTR | 0.0313 | 0.25 | 2 | 0.0156 | 0.125-2 |
| | CFDN | 2 | 8 | 16 | 0.25-0.5 | 2-16 |
| | CVA/AMPC | 1 | 8 | 32 | 4 | 8-32 |
| | TBPM | 0.5 | 1 | 4 | 0.125 | 1-2 |

AZM が > 128 μg/mL であった。

② *H. influenzae*

MIC₅₀ は TFLX が 0.0078 μg/mL, 次いで LVFX が 0.0156 μg/mL, CDTR が 0.125 μg/mL, TBPM が 0.5 μg/mL, AZM が 2 μg/mL, CFDN が 4 μg/mL, CAM および CVA/AMPC が 8 μg/mL であった。MIC₉₀ は TFLX が 0.0156 μg/mL, 次いで LVFX が 0.0313 μg/mL, CDTR が 0.5 μg/mL, TBPM が 2 μg/mL, AZM が 4 μg/mL, CAM および CFDN が 16 μg/mL, CVA/AMPC が 32 μg/mL であった。

③ *M. catarrhalis*

MIC₅₀ は TFLX が 0.0156 μg/mL, 次いで AZM および TBPM が 0.0313 μg/mL, LVFX が 0.0625 μg/mL, CAM が 0.125 μg/mL, CFDN および CVA/AMPC が 0.5 μg/mL, CDTR が 2 μg/mL であった。MIC₉₀ は TFLX および TBPM が 0.0313 μg/mL, 次いで AZM が 0.0625 μg/mL, LVFX が 0.125 μg/mL, CAM が 0.25 μg/mL, CVA/AMPC が 0.5 μg/mL, CFDN が 1 μg/mL, CDTR が 4 μg/mL であった。

3. 耐性菌の分離頻度と薬剤感受性

S. pneumoniae および *H. influenzae* における耐性菌の分離頻度と薬剤感受性を Table 3 に示す。

S. pneumoniae 52 株において, PSSP, PISP および PRSP の分離頻度は, それぞれ 44.2% (23/52 株), 30.8% (16/52 株) および 25.0% (13/52 株) であった。PSSP に対する MIC₉₀ は, TBPM が 0.002 μg/mL, CVA/AMPC が 0.0625 μg/mL, PISP に対する MIC₉₀ は, TBPM が 0.0313 μg/mL, TFLX が 0.125 μg/mL, PRSP に対する MIC₉₀ は, TBPM が 0.0625 μg/mL, TFLX が 0.125 μg/mL であった。

H. influenzae 76 株において, BLNAS, BLNAI, BLNAR, BLPAR および BLPACR の分離頻度は, それぞれ 30.3% (23/76 株), 13.2% (10/76 株), 50.0% (38/76 株), 2.6% (2/76 株) および 3.9% (3/76 株) であった。BLNAS に対する MIC₉₀ は, TFLX が 0.0156 μg/mL, LVFX および CDTR が 0.0313 μg/mL, BLNAI に対する MIC₉₀ は, TFLX および LVFX が 0.0313 μg/mL, CDTR が 0.25 μg/mL, BLNAR に対する MIC₉₀ は, TFLX が 0.0625

Table 4 薬剤感受性の経年変化

| 菌種 | MIC ₉₀ (μg/mL) | | | |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------|
| | 被験薬剤 | 2004～2006 ⁹⁾ | 2009～2010 ¹⁰⁾ | 2012～2014 |
| <i>S. pneumoniae</i> | TFLX | 0.25 | 0.2 | 0.125 |
| | LVFX | 1 | 1.56 | 1 |
| | CAM | — | 200 | > 128 |
| | AZM | > 128 | 200 | > 128 |
| | CDTR | 1 | 0.78 | 1 |
| | CFDN | 8 | 6.25 | 8 |
| | CVA/AMPC | 2 | 0.78 | 1 |
| | TBPM | — | — | 0.0625 |
| <i>H. influenzae</i> | 被験薬剤 | 2004～2006 ⁹⁾ | 2009～2010 ¹¹⁾ | 2012～2014 |
| | TFLX | 0.0078 | 0.0156 | 0.0156 |
| | LVFX | 0.0156 | 0.0313 | 0.0313 |
| | CAM | — | 16 | 16 |
| | AZM | 2 | 4 | 4 |
| | CDTR | 0.25 | 0.5 | 0.5 |
| | CFDN | 8 | 8 | 16 |
| | CVA/AMPC | 8 | 16 | 32 |
| TBPM | — | 1 | 2 | |
| <i>M. catarrhalis</i> | 被験薬剤 | 2007 ⁹⁾ | 2012～2014 | |
| | TFLX | 0.0156 | 0.0313 | |
| | LVFX | 0.0625 | 0.125 | |
| | CAM | — | 0.25 | |
| | AZM | — | 0.0625 | |
| | CDTR | 0.5 | 4 | |
| | CFDN | 0.5 | 1 | |
| | CVA/AMPC | 0.5 | 0.5 | |
| TBPM | — | 0.0313 | | |

μg/mL, LVFX が 0.125 μg/mL であった。

4. 薬剤感受性の経年変化

2004年～2006年および2009年～2010年に小児より分離された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の感受性報告^{9)~11)}、また、2007年に小児より分離された *M. catarrhalis* の感受性報告⁹⁾ と、2012年～2014年分離株の感受性結果を比較した (Table 4)。 *H. influenzae* において、CVA/AMPC に対して2004～2006年分離株と比べて4倍の感受性の低下がみられた。また、*M. catarrhalis* において、CDTR に対して2007年分離株と比べて8倍の感受性の低下がみられた。その他の薬剤については、概ね感受性に経年的変化は認められなかった。

考 察

今回、我々は2012年～2014年にかけて分離さ

れた小児由来の新鮮臨床分離 *S. pneumoniae*、*H. influenzae* および *M. catarrhalis* の各種抗菌薬に対する薬剤感受性を測定した。今回評価した菌株は、主に鼻腔や咽頭等の呼吸器由来であった。*S. pneumoniae*、*H. influenzae* および *M. catarrhalis* は、小児の気管支肺感染症および急性中耳炎の主要な検出菌でもある¹²⁾。これらの菌に対する薬剤感受性動向の把握は、小児の感染症治療にとって重要な意味があるものと考えられる。

今回、*S. pneumoniae* においては、PSSP が 44.2%、PRSP が 25.0% であり、佐藤らによる2012年度の小児科領域の全国サーベイランス¹²⁾ (PSSP : 50.5%、PRSP : 10.3%) と比較して PRSP の頻度がやや高かったが、PSSP については大きく変わらなかった (Table 3)。小児由来の *S. pneumoniae* における PSSP の頻度は、2012年に初めて全国サー

ベイランスで50%を越え¹²⁾、近年増加傾向にあるものと思われる。その一因としては、佐藤らの報告でも指摘されている¹²⁾ように、PCV7等のワクチンの導入、ならびに2009年以降に新たに小児感染症の治療薬として使用されるようになったTFLXおよびTBPMの影響が考えられる。今回、TFLXは*S. pneumoniae*に対して、PCGに対する感受性にかかわらず、PSSP, PISP, PRSPに対して同程度の良好な活性を示した(Table 3)。一方、TBPMをはじめとしたCDTRやCFDN, CVA/AMPC等のβ-ラクタム系薬は、PISP, PRSPとなるに従い感受性が低下する傾向が認められ、これらは佐藤らの報告¹²⁾と一致していた。*S. pneumoniae*に対しては、2010年よりPCV7が、さらに2013年よりPCV13が導入され、PCV7公費助成前後では血清型の割合が変化してきたことが報告されているが¹⁰⁾¹³⁾、今回測定した薬剤に対する感受性結果は、2004年～2006年または2009年～2010年分離株の感受性報告⁹⁾¹⁰⁾と比べ、大きな変化は認められなかった(Table 4)。今後、PCV13への切り替えによって血清型の分布がさらに変化していくことも考えられることから、継続した血清型および感受性動向の調査が求められる。

*H. influenzae*においては、BLNASおよびBLNARの分離頻度がそれぞれ30.3%、50.0%であり、全国サーベイランス¹²⁾(BLNAS:28.0%、BLNAR:46.7%)における頻度と同様の傾向を示した(Table 3)。*H. influenzae*に対してはキノロン系抗菌薬のTFLXおよびLVFXが良好な活性を有しており、BLNARや、β-ラクタマーゼ産生菌であるBLPAR, BLPACに対してもその傾向は変わらなかった。一方、TBPMをはじめとしたCDTRやCFDN, CVA/AMPC等のβ-ラクタム系薬は、ABPCに対する感受性に伴い、すなわち、BLNAI, BLNARとなるに従い感受性が低下する傾向が認められた(Table 3)。*H. influenzae*においても、2008年にHibワクチンが導入されて以降、侵襲性感染症由来の*H. influenzae*で型別不能株(non-typable *H. influenzae*, NTHi)の割合が増加していることが報告されているが¹⁴⁾、感受性動向については、2004年～2006年または2009年～2010年分離株の感受性報告⁹⁾¹¹⁾と比べて、CVA/AMPCに対してやや感受性の低下が認められたが、その他の薬剤に大きな

変化は認められなかった(Table 4)。

*M. catarrhalis*においては、TFLX, AZMおよびTBPMが良好な抗菌活性を示した。一方で、2007年に分離された感受性報告⁹⁾と比べてCDTRに対する感受性の低下が認められた。今回の結果については、地域性の差も考えられるので一概に結論付けられないが、全国サーベイランスの報告¹²⁾と比べてもCDTRのMIC₉₀は4倍高かったことから、今後、引き続きCDTRの感受性動向については注視していく必要がある。その他の薬剤においては感受性動向に大きな変化は認められなかった(Table 4)。

今回調査した小児由来の*S. pneumoniae*, *H. influenzae*および*M. catarrhalis*において、一部の薬剤に対して感受性の低下は認められたものの、感受性動向に概ね変動は認められなかった。特に、2009年以降に新たな小児感染症治療薬として使用されているTFLXおよびTBPMは、小児の下気道感染症や急性中耳炎の主要な原因菌である、これらのいずれの菌種に対しても良好な抗菌活性を有していた。小児の呼吸器感染症や急性中耳炎などの感染症に対しては、ここ数年*S. pneumoniae*や*H. influenzae*に対するワクチンが導入され、invasive pneumococcal disease (IPD) や invasive *H. influenzae* disease (IHD)のうち髄膜炎が大きく減少したことが報告されている¹⁵⁾。今回、2009年～2010年に比べ、これらの菌種に対しては一部を除き、各薬剤の感受性は概ね保持されていたが、今後の薬剤の使用状況や血清型の変化などにより、薬剤感受性は変化する可能性が考えられることから、小児由来の各種臨床分離株に対する継続的な薬剤感受性動向を今後も調査していく必要があるものと考えられる。

謝 辞

本研究にあたり、多数の各種臨床分離株を分与頂きました近畿耐性菌研究会会員の皆様に深謝致します。

引用文献

- 1) 武田紳江, 黒崎知道, 河野陽一: 小児気管支肺感染症の原因菌の推移について(2001～2006年). 小児感染症免疫 **20**: 465-8, 2008.
- 2) 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・エアロゾル学会 編: 小児急性中耳炎診療ガイドライン2013年版. 金原出版, 東京, 2013.

- 3) 工藤典代, 有本友希子, 仲野敦子: 小児の鼻汁から得られた検出菌の検討. 日鼻誌 **47**: 115-9, 2008.
- 4) Tajima T, Sato Y, Toyonaga Y, 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**: 510-6, 2013.
- 5) Shiro H, Sato Y, Toyonaga Y, 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 **214**: 247-56, 2015.
- 6) 鈴木賢二: 耳鼻咽喉科領域急性感染症に対するレスピラトリーキノロンの有用性. 口咽科 **23**: 43-8, 2010.
- 7) CLSI: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-tenth edition. M07-A10 35, 2015.
- 8) CLSI: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-fifth informational supplement. M100-S25 35, 2015.
- 9) 福田淑子, 杉浦陽子, 久田晴美, 他: 小児における肺炎および中耳炎の分離菌に対する tosufloxacin tosilate hydrate の *in vitro* および *in vivo* 抗菌活性. 日本化学療法学会雑誌 **58** (S-2): 1-11, 2010.
- 10) Okade H, Funatsu T, Eto M, et al: Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and susceptibility trends of pediatric non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Tokai, Japan over a 5-year period. J Infect Chemother. **20**: 423-8, 2014.
- 11) Takakura M, Fukuda Y, Nomura N, et al: Antibacterial susceptibility surveillance of *Haemophilus influenzae* isolated from pediatric patients in Gifu and Aichi prefectures (2009-2010). Jpn J Antibiot **65**: 305-21, 2012.
- 12) 佐藤吉壮, 豊永義清, 花木秀明, 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**: 118-28, 2014.
- 13) 常彬, 大西真, 庵原俊昭: 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**: 64-6, 2013.
- 14) 佐々木裕子, 木村幸司, 新谷三春, 他: *Haemophilus influenzae* b型菌 (Hib) ワクチン導入前後の侵襲性感染症由来 *H. influenzae* 分離株の解析: 9県における検討. IASR **34**: 195-7, 2013.
- 15) 菅 秀, 庵原俊昭, 浅田和豊, 他: 小児における侵襲性インフルエンザ菌, 肺炎球菌感染症: 2013年. IASR **35**: 233-4, 2014.