# Clavulanic acid/Amoxicillin（1:14）の小児患者由来株に対する抗菌活性
## —抗菌活性経年推移に関する特定使用成績調査—

石田篤子・長谷川直美・岡野英幸・原　輝文・吉田パスカル
グラクソ・スミスクライン株式会社開発本部安全性・PMS部門

（2012年11月29日受付）

特定使用成績調査として，小児（15歳未満）の中耳炎又は呼吸器，皮膚，尿路感染症患者からの臨床分離株に対するclavulanic acid/amoxicillin（1:14）（以下，CVA/AMPC（1:14））及び対象抗菌薬の抗菌活性の動向を確認，評価した。

小児中耳炎患者の耳漏，上咽頭及び鼻汁より分離・同定された*Streptococcus pneumoniae*，*Haemophilus influenzae*，*Moraxella catarrhalis*の3菌種について，2006年から2010年までの5年間のCVA/AMPC（1:14）の調査対象菌種に対する$MIC_{90}$は，*S. pneumoniae*に対しては1μg/mL，*H. influenzae*に対しては8μg/mL，*M. catarrhalis*に対しては0.25～0.5μg/mLであった。ペニシリン耐性肺炎球菌（penicillin resistant *S. pneumoniae*: PRSP）及びβ-ラクタマーゼ非産生インフルエンザ菌に対する本調査期間でのMIC変動も2倍であり，CVA/AMPC（1:14）に対する薬剤感受性の低下はみられなかった。また，これら3菌種に対する他の抗菌薬のMICの変動も2～4倍程度であった。

小児の呼吸器，皮膚及び尿路感染症患者の膿，喀痰，咽頭，皮膚及び尿より分離・同定された10菌種について，2008年から2011年までの4年間のCVA/AMPC（1:14）の調査対象菌種に対する$MIC_{90}$は，*S. pneumoniae*に対しては1μg/mLであった。ペニシリン感受性肺炎球菌（penicillin susceptible *S. pneumoniae*: PSSP）は≦0.06μg/mLで変動はみられず，ペニシリン中等度耐性肺炎球菌（penicillin intermediate resistant *S. pneumoniae*: PISP）は0.5～1μg/mLで2倍の変動，PRSPは1μg/mLで変動はみられなかった。*Staphylococcus aureus*に対しては2～8μg/mLと4倍の変動であり，メチシリン感受性黄色ブドウ球菌に対しては2μg/mLで変動はみられなかった。*H. influenzae*に対しては4～8μg/mLと2倍の変動であり，β-ラクタマーゼ非産性インフルエンザ菌では，アンピシリン感受性（β-lactamase negative ampicillin susceptible: BLNAS）1μg/mL，アンピシリン耐性（β-lactamase negative ampicillin resistant: BLNAR）8μg/mLで変動はみられなかった。*Streptococcus pyogenes*，*Klebsiella pneumoniae*でも変動はみられず，*M. catarrhalis*及び*Escherichia coli*の変動は2倍であった。

小児の中耳炎又はその他感染症患者由来株を対象に抗菌活性の経年推移を確認するために実施した本調査において，CVA/AMPC（1:14）の抗菌活性に大きな変動はみられなかった。

近年，β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌やペニシリン耐性肺炎球菌等の増加傾向が，中耳炎のみでなく他の感染症においても問題となってきており[1,2]，常用量のamoxicillin（AMPC）ではカバーしきれなかったペニシリン中等度耐性肺炎球菌やペニシリン耐性肺炎球菌等の薬剤耐性菌に対し高用量AMPCの投与が可能で，下痢の発現頻度を減少させることを目的としたclavulanic acid（CVA）/AMPC（1:14）が開発された。

CVA/AMPC（1:14）は，2005年11月に中耳炎，2007年9月にはCVA:AMPC＝1:2製剤（国内では販売中止）の有する効能・効果をすべて取得した。これに伴い，これらの感染症に罹患した小児患者を対象として，使用実態下におけるCVA/AMPC（1:14）の安全性及び有効性に関する適正使用情報の収集，評価を目的とした特定使用成績調査を実施した[3,4]。今回，小児患者の検体より分離・同定されたCVA/AMPCの適応菌種を対象として本剤及び各種抗菌薬の抗菌活性を測定したので，その成績を報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 対象菌株

全国の診療所，クリニックより提出された小児患者由来検体から分離同定された菌株のうち，CVA/AMPCの適応菌種を対象とした。対象菌株は，文部科学省及び厚生労働省より公表された「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し，当該菌株が分離された患者とは連結不可能匿名化して用いた。

#### 1）小児中耳炎由来株

2006年から2010年までの5年間に全国の診療所，クリニック延べ231施設（関東181，東北15，中部13，甲信越6，中国6，その他10）より提出された小児中耳炎患者の耳漏，上咽頭及び鼻汁等から分離，同定された*Streptococcus pneumoniae* 500株，*Haemophilus influenzae* 500株，*Moraxella catarrhalis* 250株を対象とした。

#### 2）小児呼吸器，皮膚及び尿由来株

2008年から2011年までの4年間において全国の診療所，クリニック延べ437施設（関東309，東北68，中部30，甲信越11，近畿6，四国6，その他7）より提出された小児患者の膿，喀痰，咽頭，皮膚及び尿より分離，同定された*S. pneumoniae* 240株，*Staphylococcus aureus* 200株，*Streptococcus pyogenes* 120株，*H. influenzae* 200株，*M. catarrhalis* 80株，*Escherichia coli* 120株，*Klebsiella pneumoniae* 120株，*Proteus mirabilis* 40株，*Bacteroides* sp. 15株，*Prevotella* sp.11株（*P. bivia*を除く）を対象とした。なお，*S. pyogenes*は，CVA/AMPC（1:14）の適応菌種ではないが，咽頭・扁桃炎の主な原因菌であり，これに対する抗菌療法としてペニシリン系薬が推奨されていることから[3]，咽頭・喉頭炎及び扁桃炎に効能・効果を有するCVA/AMPC（1:14）が実診療下で使用される可能性を考慮し対象菌に含めた。

### 2. 抗菌薬感受性菌及び薬剤耐性菌の分類

*S. pneumoniae*，*H. influenzae*及び*S. aureus*について感受性菌及び耐性菌の分類を目的として，benzylpenicillin（PCG），ampicillin（ABPC）及びoxacillin（MPIPC）に対する感受性を測定した。

#### 1）*S. pneumoniae*

Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）の基準をもとに，PCGのMinimum Inhibitory Concentration（MIC）に基づき，MIC≦0.06μg/mLをペニシリン感受性肺炎球菌（penicillin susceptible *S. pneumoniae*: PSSP），MIC 0.12～1μg/mLをペニシリン中等度耐性肺炎球菌

（penicillin intermediate resistant *S. pneumoniae*: PISP），MIC≧2μg/mLをペニシリン耐性肺炎球菌（penicillin resistant *S. pneumoniae*: PRSP）に分類した。

**2）*H. influenzae***

ABPCのMICとβ-ラクタマーゼ産生の有無に基づき，MIC≦1μg/mLをβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性インフルエンザ菌（β-lactamase negative ampicillin susceptible: BLNAS），MIC≧2μg/mLをβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌（β-lactamase negative ampicillin resistant: BLNAR）及びβ-ラクタマーゼ産生菌（β-lactamase positive ampicillin resistant: BLPAR）に分類した。

**3）*S. aureus***

MPIPCのMICに基づき，MIC≦2μg/mLをメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（methicillin-susceptible *S. aureus*: MSSA），MIC≧4μg/mLをメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *S. aureus*: MRSA）に分類した。

**3. 対象抗菌薬**

**1）中耳炎由来株**

ペニシリン系薬のCVA/AMPC（1:14），AMPC，セフェム系薬のcefditoren（CDTR），cefcapene（CFPN），cefdinir（CFDN），マクロライド系薬のazithromycin（AZM），clarithromycin（CAM）の7剤を調査対象抗菌薬とした。

**2）呼吸器，皮膚及び尿由来株**

ペニシリン系薬のCVA/AMPC（1:14），セフェム系薬のCDTR，CFPN，CFDNの4剤を調査対象抗菌薬とした。

**4. 測定方法**

MIC測定は，三菱化学メディエンス株式会社がCLSI[5~8]に準じた微量液体希釈法にて実施した。

## II. 結果

**1. 小児中耳炎由来株のCVA/AMPC（1:14）及び調査対象抗菌薬に対する感受性**

**1）*S. pneumoniae***

2006年から2010年までの5年間に採取された*S. pneumoniae*に対するPSSP，PISP及びPRSPの割合はそれぞれ42～46%，31～41%及び15～25%であり，経年的な増加・減少傾向はみられなかった。

CVA/AMPC（1:14）及び調査対象抗菌薬の*S. pneumoniae*に対する$MIC_{50}$，$MIC_{80}$及び$MIC_{90}$（Minimum Inhibitory Concentration 50%，80%及び90%：測定した菌株数のうち，それぞれ50%，80%及び90%以上の株数の発育を阻止する最小薬剤濃度）の経年的推移を図1～4に示す。CVA/AMPC（1:14）のPSSPに対する$MIC_{50}$，$MIC_{80}$及び$MIC_{90}$はいずれも≦0.06μg/mLであり，PISPに対するMICは$MIC_{50}$が0.25～0.5μg/mL，$MIC_{80}$及び$MIC_{90}$が0.5～1μg/mLであった。また，PRSPに対しては$MIC_{50}$ 1μg/mL，$MIC_{80}$ 1～2μg/mL及び$MIC_{90}$ 2～4μg/mLであり，MICの変動はみられないか2倍の変動にとどまっており，*S. pneumoniae*に対する抗菌活性の低下はみられなかった。

また，2010年におけるCVA/AMPC（1:14）の$MIC_{90}$は，PSSPでは≦0.06μg/mLであり，AMPCとともに調査対象抗菌薬の中で最も低い値であった。PISPではCDTR 0.5μg/mLに対しCVA/AMPC（1:14）は1μg/mL，PRSPではCDTR 1μg/mLに対しCVA/AMPC（1:14）は2μg/mLであり，調査対象抗菌薬の中ではCDTRが最も低い値であった。*S. pneumoniae*全体ではCVA/AMPC（1:14），

**図1. 各種抗菌薬の *Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌活性（中耳炎）**

| 菌名（株数） | 調査薬剤 | 年 | MIC range |
|---|---|---|---|
| *Streptococcus pneumoniae*<br>（各年：100株） | CVA/AMPC (1:14) | 2006 | ≦0.06-2 |
| | | 2007 | ≦0.06-4 |
| | | 2008 | ≦0.06-2 |
| | | 2009 | ≦0.06-2 |
| | | 2010 | ≦0.06-2 |
| | AMPC | 2006 | ≦0.06-2 |
| | | 2007 | ≦0.06-4 |
| | | 2008 | ≦0.06-2 |
| | | 2009 | ≦0.06-2 |
| | | 2010 | ≦0.06-2 |
| | CDTR | 2006 | ≦0.06-1 |
| | | 2007 | ≦0.06-2 |
| | | 2008 | ≦0.06-2 |
| | | 2009 | ≦0.06-1 |
| | | 2010 | ≦0.06-1 |
| | CFPN | 2006 | ≦0.06-2 |
| | | 2007 | ≦0.06-4 |
| | | 2008 | ≦0.06-8 |
| | | 2009 | ≦0.06-2 |
| | | 2010 | ≦0.06-4 |
| | CFDN | 2006 | ≦0.06-8 |
| | | 2007 | ≦0.06-16 |
| | | 2008 | ≦0.06-16 |
| | | 2009 | ≦0.06-8 |
| | | 2010 | ≦0.06-8 |
| | AZM | 2006 | ≦0.06-＞16 |
| | | 2007 | 0.125-＞16 |
| | | 2008 | ≦0.06-＞16 |
| | | 2009 | ≦0.06-＞16 |
| | | 2010 | ≦0.06-＞16 |
| | CAM | 2006 | ≦0.06-＞64 |
| | | 2007 | ≦0.06-＞64 |
| | | 2008 | ≦0.06-＞64 |
| | | 2009 | ≦0.06-＞64 |
| | | 2010 | ≦0.06-＞64 |

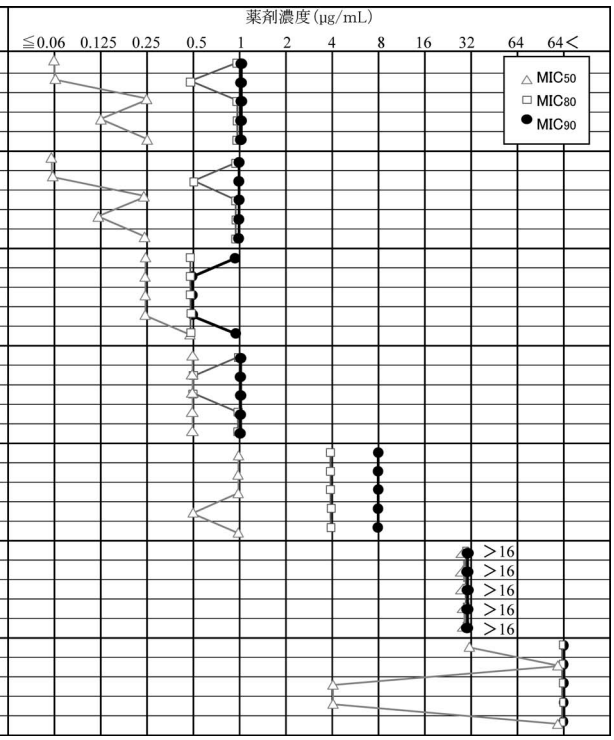



**図2. 各種抗菌薬の PSSP に対する抗菌活性（中耳炎）**

| 菌名（株数） | 調査薬剤 | 年 | MIC range |
|---|---|---|---|
| PSSP<br>（2006年：46株）<br>（2007年：44株）<br>（2008年：42株）<br>（2009年：43株）<br>（2010年：45株） | CVA/AMPC (1:14) | 2006 | ≦0.06 |
| | | 2007 | ≦0.06-0.125 |
| | | 2008 | ≦0.06 |
| | | 2009 | ≦0.06 |
| | | 2010 | ≦0.06 |
| | AMPC | 2006 | ≦0.06 |
| | | 2007 | ≦0.06-0.125 |
| | | 2008 | ≦0.06 |
| | | 2009 | ≦0.06 |
| | | 2010 | ≦0.06 |
| | CDTR | 2006 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2007 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2008 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2009 | ≦0.06-0.25 |
| | | 2010 | ≦0.06-0.5 |
| | CFPN | 2006 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2007 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2008 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2009 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2010 | ≦0.06-1 |
| | CFDN | 2006 | ≦0.06-1 |
| | | 2007 | ≦0.06-1 |
| | | 2008 | ≦0.06-1 |
| | | 2009 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2010 | ≦0.06-2 |
| | AZM | 2006 | ≦0.06-＞16 |
| | | 2007 | 0.125-＞16 |
| | | 2008 | ≦0.06-＞16 |
| | | 2009 | ≦0.06-＞16 |
| | | 2010 | ≦0.06-＞16 |
| | CAM | 2006 | ≦0.06-＞64 |
| | | 2007 | ≦0.06-＞64 |
| | | 2008 | ≦0.06-＞64 |
| | | 2009 | ≦0.06-＞64 |
| | | 2010 | ≦0.06-＞64 |

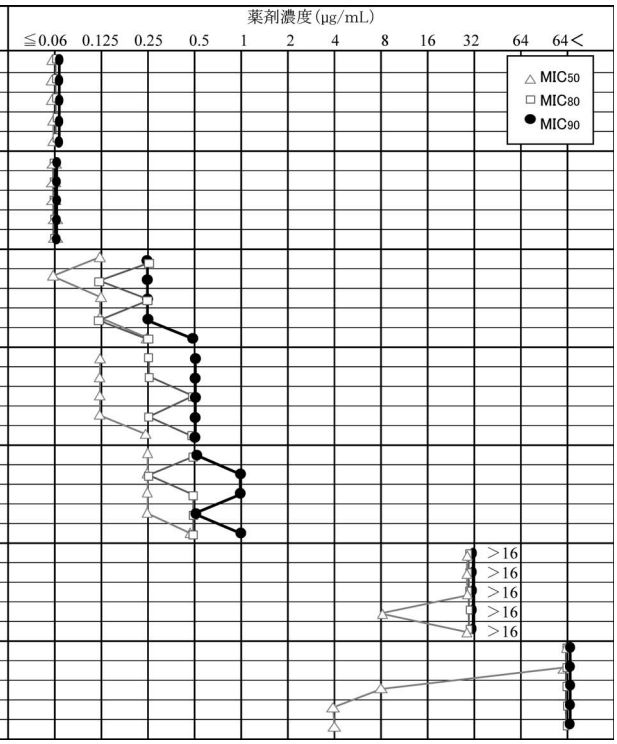


**図3. 各種抗菌薬のPISPに対する抗菌活性（中耳炎）**

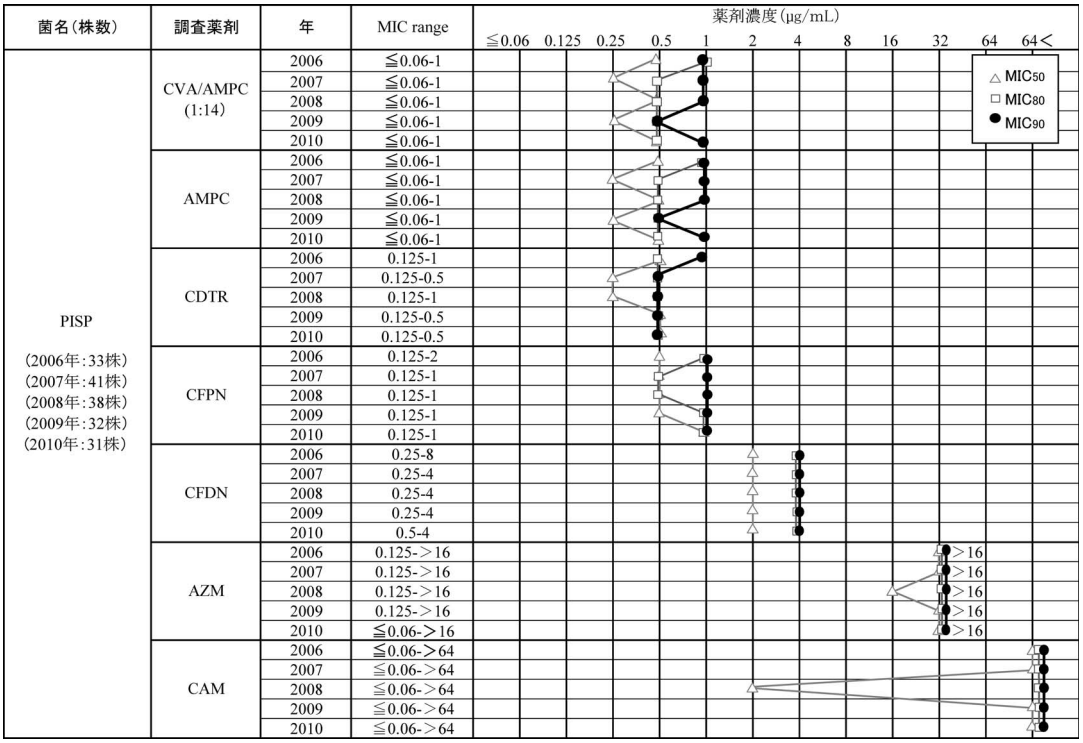
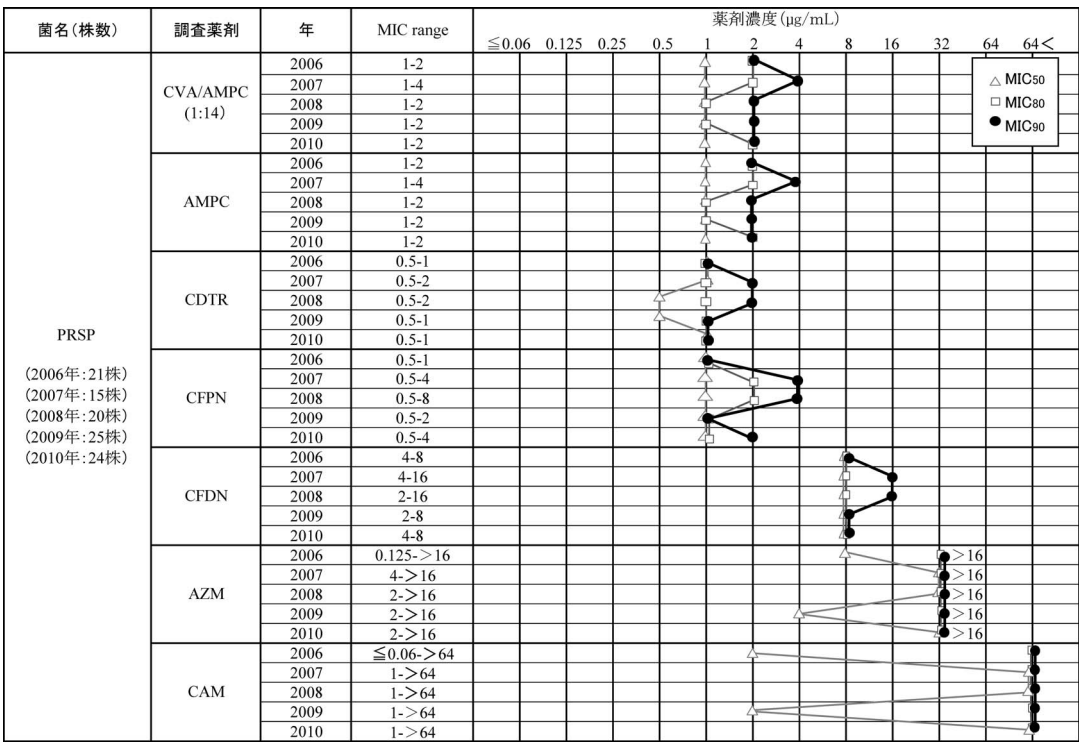



**図4. 各種抗菌薬のPRSPに対する抗菌活性（中耳炎）**



AMPC，CDTR及びCFPNの$MIC_{90}$が1$\mu$g/mLと調査対象抗菌薬の中で最も低い値であった。

一方，マクロライド系薬（AZM，CAM）はペニシリン系薬及びセフェム系薬に比べ調査開始時から耐性化が顕著であった。

**2）*H. influenzae***

2006年から2010年までの5年間に採取された*H. influenzae*に対するBLNAS，BLNAR及びBLPARの割合はそれぞれ60～65%，31～36%及び4～5%であり，経年的な増加・減少傾向はみられなかった。

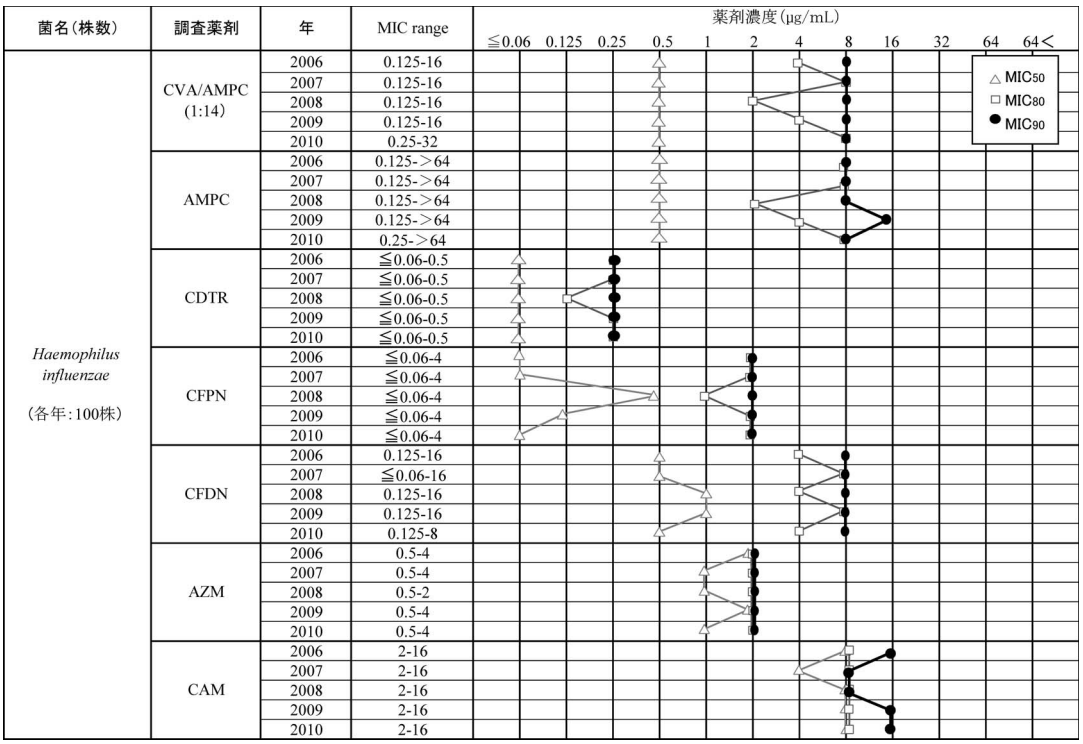
CVA/AMPC（1:14）及び調査対象抗菌薬の*H. influenzae*に対する$MIC_{50}$，$MIC_{80}$及び$MIC_{90}$の経年的推移を図5～7に示す。

CVA/AMPC（1:14）のBLNASに対するMICは，$MIC_{50}$ 0.25～0.5$\mu$g/mL，$MIC_{80}$ 0.5$\mu$g/mL及び$MIC_{90}$ 0.5～1$\mu$g/mLであった。BLNARに対するMICは，$MIC_{50}$ 2～8$\mu$g/mL，$MIC_{80}$ 8$\mu$g/mL及び$MIC_{90}$ 8～16$\mu$g/mLであり，MICは高かったものの更なる抗菌活性の低下はみられなかった。

なお，BLPARについては，収集株数が4～5株と少なかった（2006年：4株，2007年：5株，2008年：4株，2009年：4株，2010年：4株）ことから$MIC_{50}$，$MIC_{80}$及び$MIC_{90}$の算出は行わなかったが，MIC rangeは，2006年0.5～16$\mu$g/mL，2007年1～16$\mu$g/mL，2008年1～16$\mu$g/mL，2009年1～8$\mu$g/mL，2010年16～32$\mu$g/mLであった。

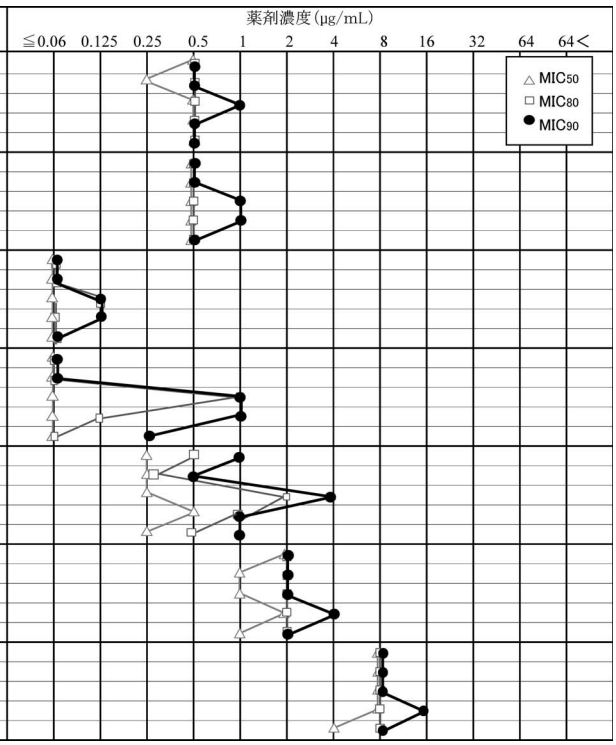
また，2010年におけるCVA/AMPC（1:14）の$MIC_{90}$は，BLNAS 0.5$\mu$g/mL，BLNAR 8$\mu$g/mLであり，いずれもセフェム系のCDTRに比べ高い値であった。

**図5. 各種抗菌薬の*Haemophilus influenzae*に対する抗菌活性（中耳炎）**



## 図6. 各種抗菌薬のBLNASに対する抗菌活性（中耳炎）

| 菌名（株数） | 調査薬剤 | 年 | MIC range |
|---|---|---|---|
| BLNAS<br>（2006年：62株）<br>（2007年：60株）<br>（2008年：65株）<br>（2009年：60株）<br>（2010年：61株） | CVA/AMPC (1:14) | 2006 | 0.125-1 |
| | | 2007 | 0.125-1 |
| | | 2008 | 0.125-1 |
| | | 2009 | 0.125-1 |
| | | 2010 | 0.25-1 |
| | AMPC | 2006 | 0.125-1 |
| | | 2007 | 0.125-1 |
| | | 2008 | 0.125-1 |
| | | 2009 | 0.125-1 |
| | | 2010 | 0.25-1 |
| | CDTR | 2006 | ≦0.06-0.125 |
| | | 2007 | ≦0.06-0.125 |
| | | 2008 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2009 | ≦0.06-0.25 |
| | | 2010 | ≦0.06-0.25 |
| | CFPN | 2006 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2007 | ≦0.06-1 |
| | | 2008 | ≦0.06-4 |
| | | 2009 | ≦0.06-2 |
| | | 2010 | ≦0.06-2 |
| | CFDN | 2006 | 0.125-8 |
| | | 2007 | ≦0.06-8 |
| | | 2008 | 0.125-8 |
| | | 2009 | 0.125-8 |
| | | 2010 | 0.125-8 |
| | AZM | 2006 | 0.5-4 |
| | | 2007 | 0.5-4 |
| | | 2008 | 0.5-2 |
| | | 2009 | 0.5-4 |
| | | 2010 | 0.5-2 |
| | CAM | 2006 | 2-16 |
| | | 2007 | 2-16 |
| | | 2008 | 2-16 |
| | | 2009 | 2-16 |
| | | 2010 | 2-16 |




## 図7. 各種抗菌薬のBLNARに対する抗菌活性（中耳炎）

| 菌名（株数） | 調査薬剤 | 年 | MIC range |
|---|---|---|---|
| BLNAR<br>（2006年：34株）<br>（2007年：35株）<br>（2008年：31株）<br>（2009年：36株）<br>（2010年：35株） | CVA/AMPC (1:14) | 2006 | 2-16 |
| | | 2007 | 1-16 |
| | | 2008 | 1-16 |
| | | 2009 | 1-16 |
| | | 2010 | 1-16 |
| | AMPC | 2006 | 2-16 |
| | | 2007 | 1-16 |
| | | 2008 | 1-16 |
| | | 2009 | 1-32 |
| | | 2010 | 2-16 |
| | CDTR | 2006 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2007 | 0.125-0.5 |
| | | 2008 | ≦0.06-0.25 |
| | | 2009 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2010 | ≦0.06-0.5 |
| | CFPN | 2006 | 0.125-4 |
| | | 2007 | 0.5-4 |
| | | 2008 | 0.125-4 |
| | | 2009 | 0.125-4 |
| | | 2010 | 0.125-4 |
| | CFDN | 2006 | 1-16 |
| | | 2007 | 2-16 |
| | | 2008 | 1-16 |
| | | 2009 | 2-16 |
| | | 2010 | 1-8 |
| | AZM | 2006 | 0.5-4 |
| | | 2007 | 0.5-4 |
| | | 2008 | 0.5-2 |
| | | 2009 | 1-4 |
| | | 2010 | 0.5-2 |
| | CAM | 2006 | 4-16 |
| | | 2007 | 2-16 |
| | | 2008 | 2-16 |
| | | 2009 | 4-16 |
| | | 2010 | 4-16 |

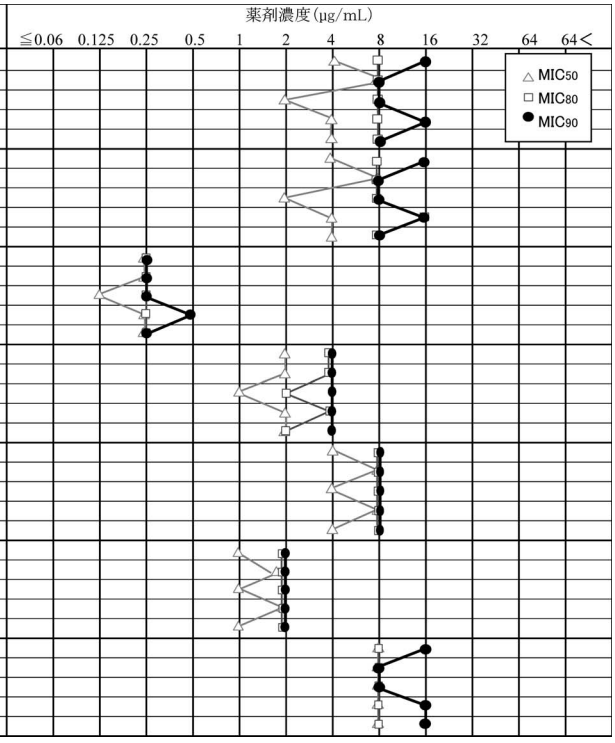
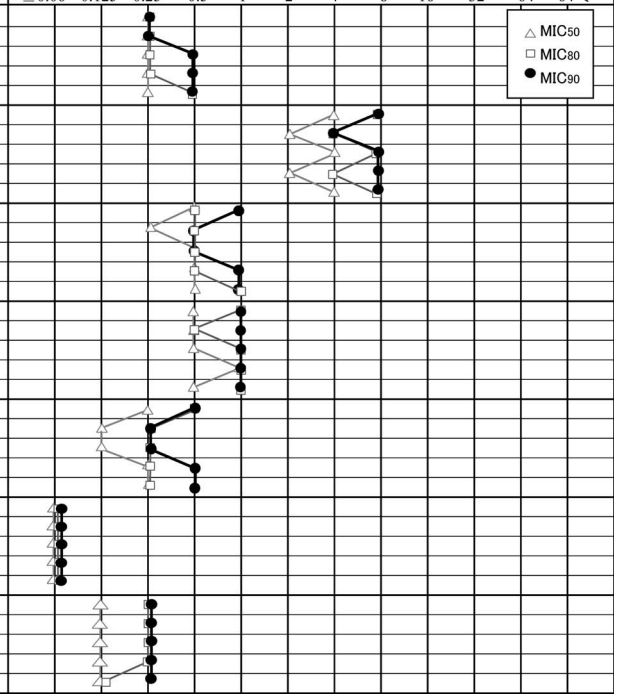


**図8. 各種抗菌薬の*Moraxella catarrhalis*に対する抗菌活性（中耳炎）**

| 菌名（株数） | 調査薬剤 | 年 | MIC range |
|---|---|---|---|
| *Moraxella catarrhalis*（各年：50株） | CVA/AMPC (1:14) | 2006 | 0.125-0.5 |
| | | 2007 | 0.125-0.5 |
| | | 2008 | 0.125-0.5 |
| | | 2009 | 0.125-0.5 |
| | | 2010 | 0.125-0.5 |
| | AMPC | 2006 | 1-16 |
| | | 2007 | 1-16 |
| | | 2008 | 1-16 |
| | | 2009 | 1-16 |
| | | 2010 | 1-16 |
| | CDTR | 2006 | ≦0.06-1 |
| | | 2007 | ≦0.06-1 |
| | | 2008 | ≦0.06-1 |
| | | 2009 | ≦0.06-1 |
| | | 2010 | ≦0.06-1 |
| | CFPN | 2006 | ≦0.06-1 |
| | | 2007 | ≦0.06-1 |
| | | 2008 | ≦0.06-1 |
| | | 2009 | ≦0.06-1 |
| | | 2010 | ≦0.06-1 |
| | CFDN | 2006 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2007 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2008 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2009 | 0.125-0.5 |
| | | 2010 | 0.125-0.5 |
| | AZM | 2006 | ≦0.06 |
| | | 2007 | ≦0.06 |
| | | 2008 | ≦0.06 |
| | | 2009 | ≦0.06 |
| | | 2010 | ≦0.06 |
| | CAM | 2006 | ≦0.06-0.25 |
| | | 2007 | ≦0.06-0.25 |
| | | 2008 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2009 | ≦0.06-0.25 |
| | | 2010 | ≦0.06-0.25 |




**3）*M. catarrhalis***

CVA/AMPC（1:14）及び調査対象抗菌薬の*M. catarrhalis*に対するMIC$_{50}$，MIC$_{80}$及びMIC$_{90}$の経年的推移を図8に示す。CVA/AMPC（1:14）の*M. catarrhalis*に対するMICは，MIC$_{50}$ 0.25$\mu$g/mL，MIC$_{80}$及びMIC$_{90}$ 0.25～0.5$\mu$g/mLであり，MICの変動はみられないか2倍の変動にとどまっており，*M. catarrhalis*に対する抗菌活性の低下はみられなかった。

**2. 呼吸器，皮膚及び尿由来株のCVA/AMPC（1:14）及び調査対象抗菌薬に対する感受性**

**1）*S. pneumoniae***

CVA/AMPC（1:14）及び調査対象抗菌薬の*S. pneumoniae*に対するMIC$_{50}$，MIC$_{80}$及びMIC$_{90}$の経年的推移を図9～12に示す。CVA/AMPC（1:14）のPSSPに対するMIC$_{50}$，MIC$_{80}$及びMIC$_{90}$はいずれも≦0.06$\mu$g/mLであり，PISPに対するMICは，MIC$_{50}$ 0.25$\mu$g/mL，MIC$_{80}$ 0.5$\mu$g/mL及びMIC$_{90}$ 0.5～1$\mu$g/mLであった。PRSPに対するMIC$_{50}$，MIC$_{80}$及びMIC$_{90}$はいずれも1$\mu$g/mLであり，*S. pneumoniae*に対する抗菌活性の低下はみられなかった。

また，2011年におけるCVA/AMPC（1:14）のPSSP，PISP及びPRSPに対するMIC$_{90}$は，それぞれ≦0.06$\mu$g/mL，0.5$\mu$g/mL及び1$\mu$g/mLであった。CVA/AMPC（1:14）のPSSPに対するMICは4種の調査対象抗菌薬の中で最も低く，PISPに対してはCDTRと同等，PRSPに対してはCVA/AMPC（1:14），CDTR及びCFPNが同等でCFDNより低かった。

**2）*S. aureus***

CVA/AMPC（1:14）及び調査対象抗菌薬の*S.*

**図9. 各種抗菌薬の*Streptococcus pneumoniae*に対する抗菌活性（呼吸器，皮膚，尿路感染症）**

| 菌名（株数） | 調査薬剤 | 年 | MIC range |
|---|---|---|---|
| *Streptococcus pneumoniae*（各年：60株） | CVA/AMPC (1:14) | 2008 | ≦0.06-2 |
| | | 2009 | ≦0.06-2 |
| | | 2010 | ≦0.06-2 |
| | | 2011 | ≦0.06-2 |
| | CDTR | 2008 | ≦0.06-4 |
| | | 2009 | ≦0.06-1 |
| | | 2010 | ≦0.06-1 |
| | | 2011 | ≦0.06-1 |
| | CFPN | 2008 | ≦0.06-4 |
| | | 2009 | ≦0.06-4 |
| | | 2010 | ≦0.06-1 |
| | | 2011 | ≦0.06-2 |
| | CFDN | 2008 | ≦0.06-16 |
| | | 2009 | ≦0.06-8 |
| | | 2010 | ≦0.06-8 |
| | | 2011 | ≦0.06-8 |

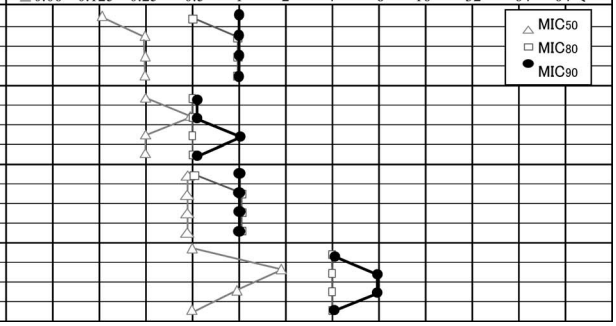



**図10. 各種抗菌薬のPSSPに対する抗菌活性（呼吸器，皮膚，尿路感染症）**

| 菌名（株数） | 調査薬剤 | 年 | MIC range |
|---|---|---|---|
| PSSP（2008年：29株）（2009年：25株）（2010年：26株）（2011年：25株） | CVA/AMPC (1:14) | 2008 | ≦0.06 |
| | | 2009 | ≦0.06 |
| | | 2010 | ≦0.06 |
| | | 2011 | ≦0.06 |
| | CDTR | 2008 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2009 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2010 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2011 | ≦0.06-0.25 |
| | CFPN | 2008 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2009 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2010 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2011 | ≦0.06-0.5 |
| | CFDN | 2008 | ≦0.06-1 |
| | | 2009 | ≦0.06-1 |
| | | 2010 | ≦0.06-1 |
| | | 2011 | ≦0.06-0.5 |

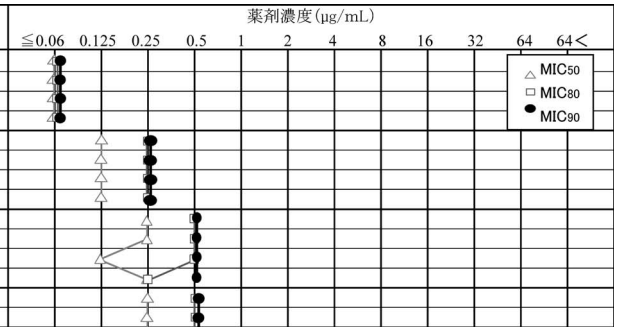
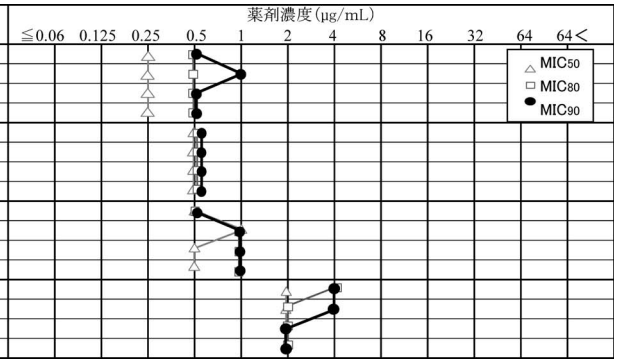



**図11. 各種抗菌薬のPISPに対する抗菌活性（呼吸器，皮膚，尿路感染症）**

| 菌名（株数） | 調査薬剤 | 年 | MIC range |
|---|---|---|---|
| PISP（2008年：20株）（2009年：17株）（2010年：20株）（2011年：20株） | CVA/AMPC (1:14) | 2008 | 0.125-1 |
| | | 2009 | 0.125-1 |
| | | 2010 | 0.25-1 |
| | | 2011 | 0.125-1 |
| | CDTR | 2008 | 0.125-0.5 |
| | | 2009 | 0.125-0.5 |
| | | 2010 | 0.125-0.5 |
| | | 2011 | 0.125-1 |
| | CFPN | 2008 | 0.125-1 |
| | | 2009 | 0.25-1 |
| | | 2010 | 0.125-1 |
| | | 2011 | 0.125-2 |
| | CFDN | 2008 | 0.25-4 |
| | | 2009 | 0.25-4 |
| | | 2010 | 0.25-4 |
| | | 2011 | 0.25-4 |




*aureus*に対する$MIC_{50}$，$MIC_{80}$及び$MIC_{90}$の経年的推移を図13～14及び表1に示す。CVA/AMPC（1:14）のMSSAに対するMICは，$MIC_{50}$ 1$\mu$g/mL，$MIC_{80}$ 1～2$\mu$g/mL及び$MIC_{90}$ 2$\mu$g/mLであり，MICの経年的変動はみられないか2倍の変動にとどまった。なお，MRSAは収集株数が少なかったためMIC rangeで評価したが，*S. aureus*に対する抗菌活性の低下はみられなかった。

**図12. 各種抗菌薬のPRSPに対する抗菌活性（呼吸器，皮膚，尿路感染症）**

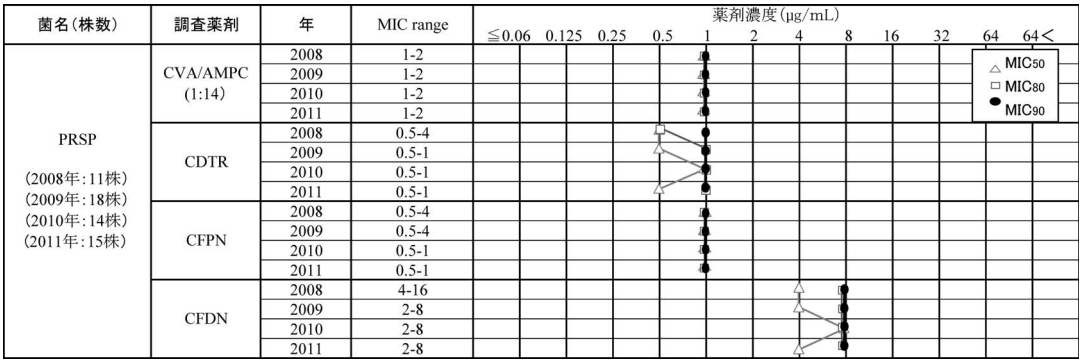



**図13. 各種抗菌薬の*Staphylococcus aureus*に対する抗菌活性（呼吸器，皮膚，尿路感染症）**

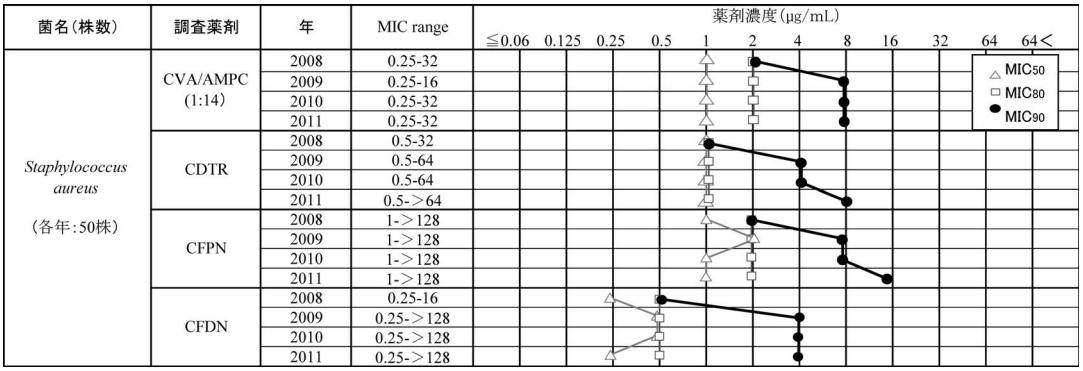
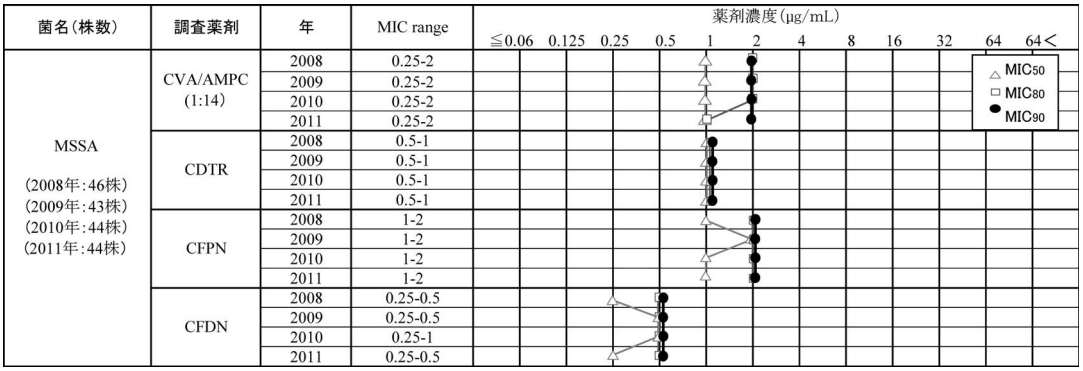



**図14. 各種抗菌薬のMSSAに対する抗菌活性（呼吸器，皮膚，尿路感染症）**



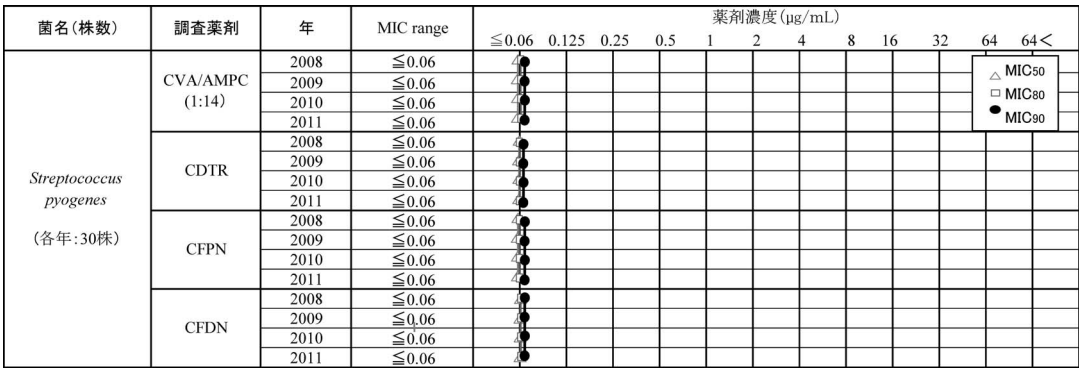

**3）*S. pyogenes***

CVA/AMPC（1:14）及び調査対象抗菌薬の*S. pyogenes* $MIC_{50}$，$MIC_{80}$及び$MIC_{90}$の経年的推移を図15に示す。4種の抗菌薬の*S. pyogenes*に対するMICはいずれも≦0.06μg/mLであり，抗菌活性の低下はみられなかった。

**表1. 各種抗菌薬のMRSAに対する抗菌活性（呼吸器，皮膚，尿路感染症）**

| 菌名 | 調査薬剤 | MIC range（μg/mL） | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 2008年 (4株) | 2009年 (7株) | 2010年 (6株) | 2011年 (6株) |
| MRSA | CVA/AMPC (1:14) | 8 – 32 | 4 – 16 | 8 – 32 | 8 – 32 |
| | CDTR | 4 – 32 | 2 - 64 | 4 – 64 | 8 – 64< |
| | CFPN | 8 – 128< | 4 – 128< | 8 – 128< | 16 – 128< |
| | CFDN | 2 – 16 | 1 – 128< | 4 – 128< | 4 – 128< |

**図15. 各種抗菌薬の*Streptococcus pyogenes*に対する抗菌活性（呼吸器，皮膚，尿路感染症）**




**4）*H. influenzae***

CVA/AMPC（1:14）及び調査対象抗菌薬の*H. influenzae*に対する$MIC_{50}$，$MIC_{80}$及び$MIC_{90}$の経年的推移を図16～18に示す。CVA/AMPC（1:14）のBLNASに対するMICは$MIC_{50}$ 0.25～0.5μg/mL，$MIC_{80}$ 0.5～1μg/mL及び$MIC_{90}$ 1μg/mLであった。BLNARに対しては$MIC_{50}$ 2～8μg/mL，$MIC_{80}$ 4～8μg/mL及び$MIC_{90}$ 8μg/mLであり，MICの変動はいずれもみられないか4倍の変動にとどまっており，*H. influenzae*に対する抗菌活性の低下はみられなかった。

なお，BLPARについては，収集株数が2～4株と少なかった（2008年：3株，2009年：2株，2010年：4株，2011年：4株）ことから$MIC_{50}$，$MIC_{80}$及び$MIC_{90}$の算出は行わなかったが，MIC rangeは，2008年2～8μg/mL，2009年2～8μg/mL，2010年2～16μg/mL，2011年1～8μg/mLであった。

また，2011年におけるCVA/AMPC（1:14）のBLNAS及びBLNARに対する$MIC_{90}$は，それぞれ1μg/mL，8μg/mLであり，CDTRに比べ高い値であった。

**5）*M. catarrhalis***

CVA/AMPC（1:14）及び調査対象抗菌薬の*M. catarrhalis*に対する$MIC_{50}$，$MIC_{80}$及び$MIC_{90}$の経年的推移を図19に示す。CVA/AMPC（1:14）の*M. catarrhalis*に対するMICは，$MIC_{50}$ 0.25μg/mL，$MIC_{80}$及び$MIC_{90}$はいずれも0.25～0.5μg/mLであり，*M. catarrhalis*に対する抗菌活性の低下はみられなかった。また，2011年におけるCVA/AMPC（1:14）の*M. catarrhalis*に対する$MIC_{90}$は0.5μg/mLであり，CDTR，CFDNと同等でCFPNより低かった。

**6）*E. coli***

CVA/AMPC（1:14）及び調査対象抗菌薬の*E.*

**図16. 各種抗菌薬の*Haemophilus influenzae*に対する抗菌活性（呼吸器，皮膚，尿路感染症）**

| 菌名（株数） | 調査薬剤 | 年 | MIC range |
|---|---|---|---|
| *Haemophilus influenzae*（各年：50株） | CVA/AMPC（1:14） | 2008 | 0.125-8 |
| | | 2009 | 0.25-8 |
| | | 2010 | 0.25-16 |
| | | 2011 | 0.25-8 |
| | CDTR | 2008 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2009 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2010 | ≦0.06-0.25 |
| | | 2011 | ≦0.06-1 |
| | CFPN | 2008 | ≦0.06-4 |
| | | 2009 | ≦0.06-8 |
| | | 2010 | ≦0.06-8 |
| | | 2011 | ≦0.06-4 |
| | CFDN | 2008 | 0.25-16 |
| | | 2009 | 0.25-16 |
| | | 2010 | 0.25-16 |
| | | 2011 | 0.125-16 |

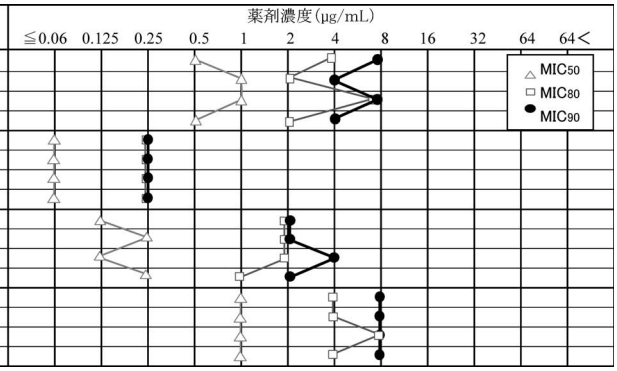



**図17. 各種抗菌薬のBLNASに対する抗菌活性（呼吸器，皮膚，尿路感染症）**

| 菌名（株数） | 調査薬剤 | 年 | MIC range |
|---|---|---|---|
| BLNAS（2008年：32株）（2009年：31株）（2010年：26株）（2011年：31株） | CVA/AMPC（1:14） | 2008 | 0.125-1 |
| | | 2009 | 0.25-1 |
| | | 2010 | 0.25-1 |
| | | 2011 | 0.25-1 |
| | CDTR | 2008 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2009 | ≦0.06-0.25 |
| | | 2010 | ≦0.06-0.125 |
| | | 2011 | ≦0.06-0.25 |
| | CFPN | 2008 | ≦0.06-2 |
| | | 2009 | ≦0.06-1 |
| | | 2010 | ≦0.06-1 |
| | | 2011 | ≦0.06-1 |
| | CFDN | 2008 | 0.25-8 |
| | | 2009 | 0.25-4 |
| | | 2010 | 0.25-4 |
| | | 2011 | 0.125-4 |

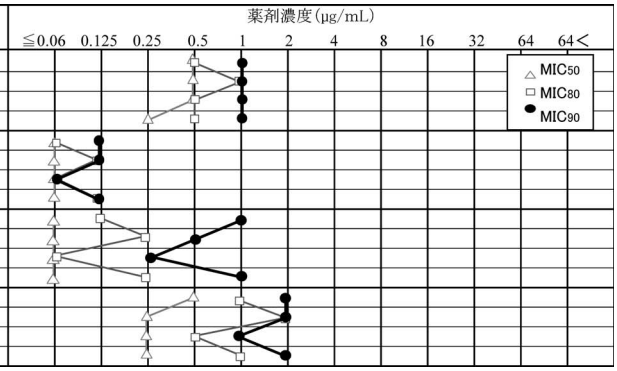
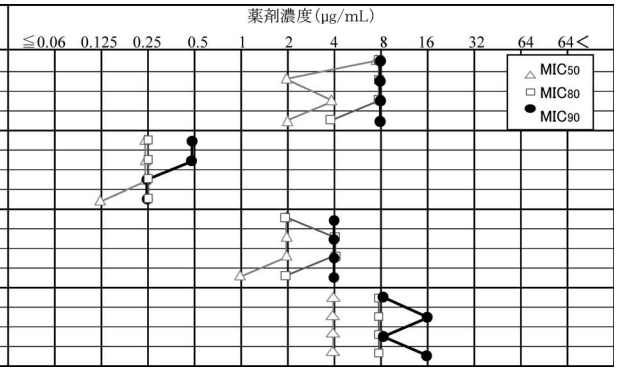



**図18. 各種抗菌薬のBLNARに対する抗菌活性（呼吸器，皮膚，尿路感染症）**

| 菌名（株数） | 調査薬剤 | 年 | MIC range |
|---|---|---|---|
| BLNAR（2008年：15株）（2009年：17株）（2010年：20株）（2011年：15株） | CVA/AMPC（1:14） | 2008 | 2-8 |
| | | 2009 | 2-8 |
| | | 2010 | 2-8 |
| | | 2011 | 2-8 |
| | CDTR | 2008 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2009 | ≦0.06-0.5 |
| | | 2010 | ≦0.06-0.25 |
| | | 2011 | ≦0.06-0.25 |
| | CFPN | 2008 | 0.125-4 |
| | | 2009 | 0.125-8 |
| | | 2010 | 0.125-8 |
| | | 2011 | 0.125-4 |
| | CFDN | 2008 | 1-16 |
| | | 2009 | 1-16 |
| | | 2010 | 1-16 |
| | | 2011 | 1-16 |




*coli*に対するMIC$_{50}$，MIC$_{80}$及びMIC$_{90}$の経年的推移を図20に示す。CVA/AMPC（1:14）の*E. coli*に対するMICはMIC$_{50}$ 4～8μg/mL，MIC$_{80}$ 8～16μg/mL及びMIC$_{90}$ 16～32μg/mLであり，*E. coli*に対する抗菌活性の低下はみられなかった。また，2011年におけるCVA/AMPC（1:14）の*E. coli*に対するMIC$_{90}$は32μg/mLであり，他の3剤に比べ最も高い値であった。

**図19. 各種抗菌薬の*Moraxella catarrhalis*に対する抗菌活性（呼吸器，皮膚，尿路感染症）**

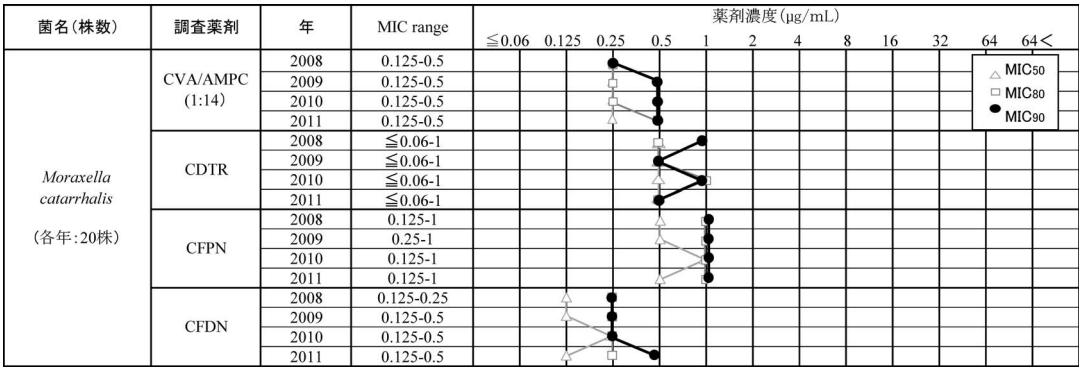



**図20. 各種抗菌薬の*Escherichia coli*に対する抗菌活性（呼吸器，皮膚，尿路感染症）**

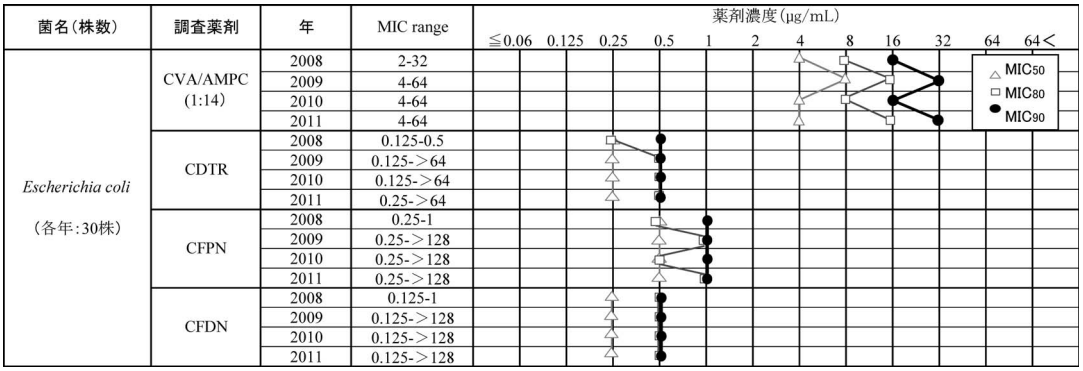
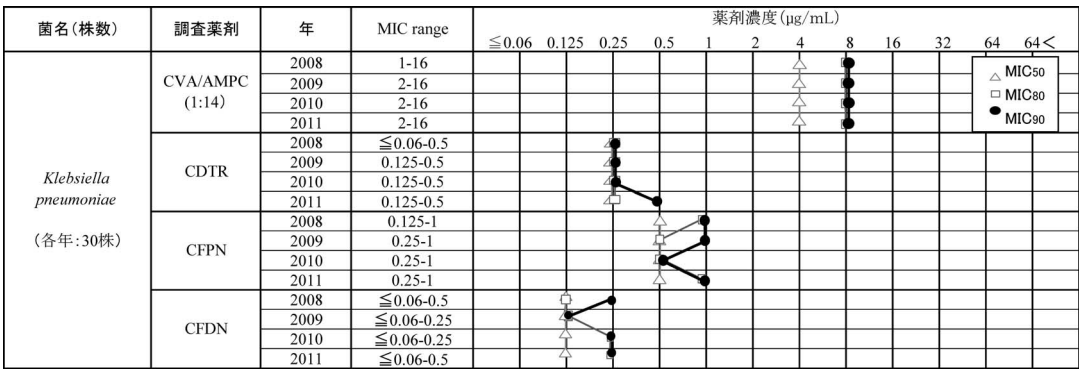



**図21. 各種抗菌薬の*Klebsiella pneumoniae*に対する抗菌活性（呼吸器，皮膚，尿路感染症）**




**7）*K. pneumoniae***

CVA/AMPC（1:14）及び調査対象抗菌薬の*K. pneumoniae*に対する$MIC_{50}$，$MIC_{80}$及び$MIC_{90}$の経年的推移を図21に示す。CVA/AMPC（1:14）の*K. pneumoniae*に対する$MIC_{50}$は4μg/mL，$MIC_{80}$及び$MIC_{90}$はいずれも8μg/mLでありMICの経年的変動はみられず，*K. pneumoniae*に対する抗菌活性の低下はみられなかった。また，2011年にお

けるCVA/AMPC（1:14）の*K. pneumoniae*に対するMIC$_{90}$は8$\mu$g/mLであり，他の3剤に比べ最も高い値であった。

**8）*P. mirabilis*，*Bacteroides* species及び*Prevotella* species**

いずれも収集菌株が少ないことから，MIC$_{50}$，MIC$_{80}$及びMIC$_{90}$の算出は行わなかったが，*P. mirabilis*のMIC range（各年10株収集）は，2008年0.5～32$\mu$g/mL，2009年0.5～64$\mu$g/mL，2010年0.5～1$\mu$g/mL，2011年0.5～16$\mu$g/mLであった。*Bacteroides* speciesのMIC rangeは，2008年0.5～64$\mu$g/mL（4株），2009年1$\mu$g/mL（1株），2010年1～32$\mu$g/mL（5株），2011年1～32$\mu$g/mL（5株）であった。*Prevotella* speciesのMIC rangeは，2008年4～＞64$\mu$g/mL（2株），2009年1$\mu$g/mL（1株），2010年4～16$\mu$g/mL（3株），2011年4～16$\mu$g/mL（5株）であった。

## III. 考察

**1. 中耳炎**

今回，薬剤感受性の測定を行った3菌種は，小児急性中耳炎の3大起炎菌とされており，2008年に日本耳鼻咽喉科感染症研究会により実施された第4回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランスにおける急性中耳炎患者からの分離頻度は，*S. pneumoniae* 34.1%，*H. influenzae* 24.2%，*M. catarrhalis* 4.4%であった[9]。特に*S. pneumoniae*の分離頻度は，第1回から第4回のサーベイランスにおいて，1994年15.5%，1998年18.3%，2003年24.1%，2007年34.1%と増加傾向を示したと報告されている[9]。

一方，近年，小児中耳炎の主要起炎菌における薬剤耐性菌の増加が問題となっており，*S. pneumoniae*におけるPRSP及びPISPの割合は6歳未満72.0%，6歳以上34.0%，*H. influenzae*におけるBLNAR及びBLPARの割合は6歳未満60.9%，6歳以上52.9%と，6歳未満の低年齢層で薬剤耐性菌の出現割合が高い傾向が認められている[9]。

これらの薬剤耐性菌の増加とともに，治療に難渋する急性中耳炎が増えてきており[10]，薬剤耐性菌にも対処できるような抗菌薬の適切な選択が重要となってきている。

診療ガイドライン[11]で推奨されている3種の抗菌薬について，小児中耳炎患者から分離された菌株を対象に薬剤感受性動向を検討するために実施した本調査において，ペニシリン系薬及びセフェム系薬のMICは2～8倍の変動がみられたものの一定の傾向はみられず，BLNAR等一部の耐性菌を除いては，本調査を実施した5年間において抗菌活性は維持されているものと考えられた。

また，2010年のMIC$_{90}$の結果より，*S. pneumoniae*に対するCVA/AMPC（1:14），AMPC，CDTR及びCFPNの抗菌活性は同等であった。一方，*H. influenzae*では，ペニシリン系薬（CVA/AMPC（1:14），AMPC）に比べセフェム系薬のCDTRとCFPNの抗菌力が強かったが，CFDNはペニシリン系薬と同等であった。急性中耳炎患者からはこれら2菌種の分離頻度が高いことを考えると，急性中耳炎の治療には抗菌活性の点からはセフェム系薬の使用が適しているようにも考えられる。しかしながら，臨床での使用にあたっては，抗菌活性のみでなく投与量やPharmacokinetics（薬物動態）-Pharmacodynamics（薬力学）（PK-PD），服薬回数が多くなることに伴う服薬コンプライアンスの低下等も含めて総合的に判断することが必要となる。

抗菌薬の多くは1日3回投与であるが，保育園等で集団保育されている場合には昼間の服薬が出来ない場合もあり，この場合，十分量の投与ができず疾患の遷延化や薬剤耐性化の要因となり得る。現在1日2回投与が可能なペニシリン系薬は

CVA/AMPC（1:14）のみであり，マクロライド系薬やセフェム系薬でも1日2回投与が可能な薬剤は一部に限られている。

PK-PDからみたパラメータとして，ペニシリン系薬，セフェム系薬等の$\beta$-ラクタム系抗菌薬では，血中濃度が起炎菌のMICを上回る時間（Time above MIC，以下，T＞MIC）と効果が相関することが知られており，ペニシリン系薬では，増殖抑制作用は30%，最大殺菌作用は50%が目標値とされる[12,13]。

日本人小児でのCVA/AMPC（AMPCとして90mg/kg分2）投与後の血中AMPC濃度は欧米人小児での血中動態と同様と考えられており[14]，AMPCのMICが4$\mu$g/mL以下の菌であれば，T＞MICが46%であり，増殖抑制作用を示すT＞MIC 30%を達成できると推察されている[15]。本調査のCVA/AMPC（1:14）の調査対象菌種に対するMICは，*H. influenzae*を除きMIC 4$\mu$g/mL以下であったことから，増殖抑制効果が期待できるものと考えられた。

CVA/AMPC（1:14）の臨床試験における中耳炎の有効率は93.5%（72/77例）であり，各起炎菌別の有効率は，*S. pneumoniae* 100%（16/16例），PISP 100%（5/5例），PRSP 100%（3/3例），*H. influenzae* 93.5%（29/31例），*M. catarrhalis* 80.0%（4/5例）であった[14]。承認後に小児中耳炎患者を対象に使用実態下で実施した特定使用成績調査における有効率は95.2%（412/433例）であり[3]，各起炎菌に対する有効率は，*S. pneumoniae* 97.7%（85/87例），PISP 100%（20/20例），PRSP 95.2%（20/21例），*H. influenzae* 94.6%（70/74例），*M. catarrhalis* 100%（43/43例）であった。臨床試験ならびに2006年から2010年の臨床分離株における*H. influenzae*の$MIC_{90}$は，各々16$\mu$g/mL及び8$\mu$g/mLであったが，起炎菌別の有効率ではいずれも約95%であった。

小児中耳炎患者に常用量のCDTRを投与した際の中耳分泌中濃度は平均0.6$\mu$g/mLであったのに対し[16]，CVA/AMPC（1:14）投与後のAMPC濃度は1.03～18.45$\mu$g/mLであり[15]，本剤の中耳への高い移行性が起炎菌を問わず臨床現場では90%以上の有効率を示した一因と推察された。

**2. 呼吸器，皮膚及び尿路感染症**

小児感染症では薬剤耐性肺炎球菌の蔓延が深刻化しており，特に低年齢層での耐性化が顕著で[17]，幼稚園児，保育園児では高頻度にPRSP等が常在菌として存在すると報告されている[18,19]。

本調査において，CVA/AMPC（1:14）の*S. pneumoniae*，*S. aureus*，*H. influenzae*，*S. pyogenes*，*K. pneumoniae*，*M. catarrhalis*及び*E. coli*に対するMICの経年的変動は2～4倍の範囲にとどまっていた。この傾向は，セフェム系薬についても同様であった。

調査対象となった4剤の各菌種に対する抗菌力を2011年の$MIC_{90}$値で比較すると，*S. pneumoniae*に対してはCDTRの値が最も低く，次いで，CVA/AMPC（1:14）及びCFPNが同等であった。PSSPに対するCVA/AMPC（1:14）の$MIC_{90}$は4種の調査対象抗菌薬の中で最も低く，また，PISPに対してはCDTRと同等，PRSPに対してはCDTR及びCFPNと同等であり，いずれもCFDNより低かった。

*S. aureus*に対してはCFDNが最も強く，CVA/AMPC（1:14）及びCDTRは同等であった。いずれの薬剤も$MIC_{50}$，$MIC_{80}$には経年的に大きな変動はない一方，$MIC_{90}$は2009年以降大きく増加しており，少数ながらMIC値が極端に高い菌株が検出されたことが示唆された。MSSAに対するMIC値は各薬剤とも経年的な大きな変化はなく，$MIC_{90}$は0.5～2$\mu$g/mLであった。MRSAに対するMIC rangeは，CVA/AMPC（1:14）が8～32$\mu$g/mLであったのに対し，セフェム系薬は2～＞128$\mu$g/mLであり，一部の菌株ではセフェム系薬

に対し薬剤感受性が低下している可能性が示唆された。

*S. pyogenes*に対する抗菌活性は4剤が同等であり，経年的な変化はみられなかった。また，*H. influenzae*ではCDTRの抗菌力が最も強く，次いで，CFPN，CVA/AMPC（1:14）及びCFDNの順であった。

前述のとおり，CVA/AMPC（AMPCとして90 mg/kg 分2）の血中動態からAMPCのMIC 4μg/mL以下の菌であればT＞MIC 30%は達成できる可能性が高いと推察される。本調査のCVA/AMPC（1:14）の調査対象菌種に対するMIC rangeは，*S. pneumoniae* ≦0.06～2μg/mL，*S. aureus* 0.25～32μg/mL，*S. pyogenes* ≦0.06μg/mL，*H. influenzae* 0.25～8μg/mL，*M. catarrhalis* 0.125～0.5μg/mL，*E. coli* 4～64μg/mL，*K. pneumoniae* 2～16μg/mLであり，MIC 4μg/mL以下の*S. pneumoniae*，*S. pyogenes*，*M. catarrhalis*についてはCVA/AMPC（1:14）による増殖抑制効果が期待できるものと考えられた。

なお，小児感染症患者を対象に使用実態下で実施したCVA/AMPC（1:14）の特定使用成績調査における起炎菌別の臨床的有効率は，*S. pneumoniae* 95.0%（19/20例），*H. influenzae* 91.7%（22/24例），*M. catarrhalis* 100%（15/15例），*S. pyogenes* 100%（27/27例），*S. aureus* 100%（17/17例）とすべて90%以上であった[4]。今回の感受性調査の結果から，抗菌活性だけをみるとセフェム系薬が治療薬として適していると思われる菌種もあったが，上述のとおり，本調査では起炎菌に関わらず90%以上の臨床的有効率が得られており[4]，抗菌薬の選択時には薬剤感受性のみでなく，投与量や服薬回数，飲みやすさ等の他の要因も含めて最も適切な抗菌薬を選択することが必要と考えられた。

## 文献


1）保富宗城，山中　昇：ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）感染症。化学療法の領域19: 1254～1263, 2003
2）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）。小児感染免疫20: 465～168, 2008
3）杉田麟也，山中　昇，工藤典代，他：小児中耳炎患者を対象としたクラブラン酸カリウム・アモキシシリン配合剤（クラバモックス®）小児用ドライシロップの有効性，安全性の検討。Jpn. J. Antibiotics 60: 221～241, 2007
4）尾内一信，岩田　敏，岡野英幸，他：Clavulanic acid/Amoxicillin（1:14）小児用ドライシロップの特定使用成績調査。日本化学療法学会雑誌57: 438～452, 2009
5）Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-eighth edition（CLSI M7-A8, 2006）, Wayne, Pa
6）Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth informational supplement（CLSI M100-S20, 2010）, Wayne, Pa
7）Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria; Approved guideline（CLSI M45-A2, 2010）, Wayne, Pa
8）Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard seventh edition（CLSI M11-A7, 2007）, Wayne, Pa
9）鈴木賢二，黒野祐一，小林俊光，他：第4回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告。耳鼻咽喉科感染症研究会会誌26: 15～26, 2008
10）山中　昇，保富宗城：変貌する急性上気道感染症にどう対処するのか。日本化学療法学会雑誌49: 297～308, 2001
11）小児急性中耳炎診療ガイドライン2009年版（改訂第2版）―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研究会—，金原出版株式会社，東京，2009
12）日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会：成人院内肺炎診療ガイドライン，日本呼吸器学会，東京，2007
13）塚本　仁，中村敏明，脇屋義文，他：抗菌剤感受性試験結果の解釈と投与方法の問題点。医療薬学31: 900～905, 2005
14）クラバモックス®小児用配合ドライシロップ添付文書（2010年9月改訂：第7版）
15）杉田麟也，岩田　敏，馬場駿吉：高用量アモキシシリン/クラブラン酸製剤の有用性—小児中耳炎を対象とした多施設共同臨床試験—。新薬と臨牀54: 1056～1072, 2005
16）杉田麟也：中耳炎・副鼻腔炎。小児科46: 852～859, 2005
17）賀来満夫，金光敬二，國島広之，他：肺炎球菌およびインフルエンザ菌における薬剤耐性の検討—開業医および大学病院臨床分離株での比較—。化学療法の領域23: 1318～1326, 2007
18）遠藤廣子，末武光子，入間田美保子：入院加療を必要とした乳幼児急性中耳炎，下気道炎の検討—1994～1997年，ペニシリン耐性肺炎球菌感染の増加—。日本化学療法学会雑誌47: 30～34, 1999
19）伊藤真人：新興・再興感染症 急性中耳炎—耐性菌と反復性中耳炎—。日本耳鼻咽喉科学会会報107: 500～503, 2004

# Antibacterial activity for clinical isolates from pediatric patients of clavulanic acid/amoxicillin（1 : 14）—Outcomes of special drug use investigation on antibacterial activity（annual changes）—

Atsuko Ishida, Naomi Hasegawa, Hideyuki Okano, Terufumi Hara and Pascal Yoshida

Clinical Safety & PMS Unit, Development & Medical Affairs Div., GlaxoSmithKline K. K.

As a special drug use investigation, we monitored and assessed trends in antibacterial activity of clavulanic acid/amoxicillin（1 : 14）（hereafter, “CVA/AMPC（1:14）”）and other antimicrobial agents for clinical isolates from pediatric patients with otitis media or respiratory, skin, and urinary tract infections.

Against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* isolated and identified from otorrhea, epipharynx and rhinorrhea of pediatric patients with otitis media, the $MIC_{90s}$ of CVA/AMPC（1 : 14）in five years between 2006-2010 were 1 $\mu$g/mL for *S. pneumoniae* and 8 $\mu$g/mL for *H. influenzae* and 0.25-0.5 $\mu$g/mL for *M. catarrhalis.* The changes of $MIC_{90s}$ of CVA/AMPC（1 : 14）for penicillin-resistant *S. pneumoniae*（PRSP）and $\beta$-lactamase non-producing *H. influenzae* were two times, and no decrease in drug susceptibility was found in the period of the present investigation. In addition, the MIC changes of other antimicrobial agents

for these three organisms were approximately two to four times as well.

Against organisms isolated and identified from pus, sputum, pharynx, skin and urine of pediatric patients with respiratory, skin, and urinary tract infections, the $MIC_{90s}$ of CVA/AMPC（1：14）in four years between 2008-2011 were 1 $\mu$g/mL for *S. pneumoniae*, ≤0.06 $\mu$g/mL for penicillin susceptible *S. pneumoniae*（PSSP）without any change, 0.5-1 $\mu$g/mL for penicillin intermediate resistant *S. pneumoniae*（PISP）with a twofold change and 1 $\mu$g/mL for PRSP with no change. The $MIC_{90s}$ of CVA/AMPC（1：14）were 2-8 $\mu$g/mL for *S. aureus* with a fourfold change, 2 $\mu$g/mL for methicillin-sensitive *S. aureus* without any change, 4-8 $\mu$g/mL for *H. influenzae* with a twofold change. Against $\beta$-lactamase non-producing *H. influenzae*, $MIC_{90s}$ of CVA/AMPC（1：14）were 1 $\mu$g/mL for $\beta$-lactamase negative ampicillin susceptible（BLNAS）, 8 $\mu$g/mL for $\beta$-lactamase negative ampicillin resistant（BLNAR）, showing no change. Neither *Streptococcus pyogenes* or *Klebsiella pneumoniae* demonstrated any change and *M. catarrhalis* and *Escherichia coli* showed twofold changes of $MIC_{90s}$ of CVA/AMPC（1：14）.

In the present investigation conducted to monitor annual changes in antibacterial activity intended for pediatric patients with otitis media or other infections, there was no significant change in antibacterial activity of CVA/AMPC（1：14）.