〈原　著〉

東北地方で臨床分離された*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* および*Haemophilus influenzae*の抗菌薬感受性サーベイランス—1997～2018年の調査報告—

河村真人[1)]・藤村　茂[1)]・賀来満夫[2)]・渡辺　彰[3)]
[1)] 東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室
[2)] 東北医科薬科大学医学部感染症学教室
[3)] 東北文化学園大学医療福祉学部抗感染症薬開発研究部門

（2020年6月8日受付）

東北地方にある総合病院20施設において，1997年から2018年に検出されたグラム陽性菌の*Staphylococcus aureus*および*Streptococcus pneumoniae*，グラム陰性菌である*Pseudomonas aeruginosa*および*Haemophilus influenzae*の4菌種に対する抗菌薬感受性サーベイランスを実施した。

*S. aureus*は，調査期間内に4194株が検出され，うち2104株（50.2%）がmethicillin-resistant *S. aureus*（MRSA）であった。これらのMRSA分離頻度において，1998年は62.4%（433株中270株）を占めたが，2018年では34.9%（295株中103株）に減少した（$p < 0.01$）。また，vancomycin（VCM）のMIC ＝ 2 μg/mLを示すMRSA株は，各調査年における平均で4.6%の検出であった。

1997年から2017年におけるpenicillin-resistant *S. pneumoniae*（PRSP）の検出率は，2003年が最も高い34.2%（46株）であった一方，2000年と2015年は各々6.1%（10株），2.8%（4株）を示した。

*P. aeruginosa*に対するpiperacillin（PIPC）およびtazobactam/PIPC（TAZ/PIPC）に耐性を示す割合は，2010年で各々16.6%, 14.5%を示したが2018年では両抗菌薬ともに5.2%に低下した（$p < 0.01$）。また，multi-drug resistant *P. aeruginosa*（MDRP）の検出率は，各調査年において0–5.7%で推移した。

*H. influenzae*のうちβ-lactamase non-producing ampicillin-resistant *H. influenzae*（BLNAR）の占める割合は，年次的に上昇傾向を示し，2017年には75.9%（110株）に増加した。

本調査は，東北地方の基幹病院から臨床分離された菌株の感受性動向を調査した。近年，薬剤耐性（antimicrobial resistance, AMR）菌への関心が高まっており，今後も抗菌薬適正使用のために，こうした地域別のサーベイランス活動が重要である。

序文

S. aureus, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*および*H. influenzae*は，医療関連感染症や市中感染症の起因菌となることが多い。従来より，これらの菌種で薬剤耐性菌の出現が問題になっており，抗菌薬選択が極めて困難となることがある。また，近年では多剤耐性菌による感染症が増加し，その治療に難渋する症例もある。国内では2016年にAMR対策アクションプランが策定され，医療分野においてはMRSAやPRSPなどの検出率を減少させる成果指標が示された。こうした病原微生物に対する抗菌薬感受性の解析は，薬剤耐性菌の数を減少させ，抗菌薬の適正使用につながると期待される。これまで我々は，東北地方の各種臨床分離株を25年間収集し，臨床で問題となる薬剤耐性菌の動向をまとめたので報告する。

I. 対象と方法

1. 使用菌株

使用菌株は，青森県，秋田県，岩手県，山形県，宮城県および福島県に所在する総合病院20施設（各県3–4医療機関）から臨床分離された*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*および*H. influenzae*である。菌株収集期間は，*S. aureus*が1998–2002年の5年間と2008–2018年の隔年（6回），*S. pneumoniae*は1997–2007年（11年間）と2009–2017年の隔年（5回）である。グラム陰性桿菌では，*P. aeruginosa*が2003–2008年（6年間）と2010–2018年（隔年）であり，*H. influenzae*では2009–2017年の隔年（5回）とし，全ての株は当該年の10–11月に収集した。この期間に収集された菌株数は，*S. aureus*: 4194株，*S. pneumoniae*: 2399株，*P. aeruginosa*: 2801株，*H. influenzae*: 654株である。

2. 使用抗菌薬

2.1 *Staphylococcus aureus*

*S. aureus*に対する薬剤感受性試験のために，ペニシリン系のoxacillin（MPIPC），ampicillin（ABPC），sulbactam/ampicillin（SBT/ABPC），セファマイシン系のcefmetazole（CMZ），セファロスポリン系のcefepime（CFPN），オキサセフェム系のflomoxef（FMOX），カルバペネム系のbiapenem（BIPM），doripenem（DRPM），meropenem（MEPM），imipenem（IPM），panipenem（PAPM），キノロン系のciplofloxacin（CPFX），levofloxacin（LVFX），pazfloxacin（PZFX），アミノグリコシド系のgentamicin（GM），arbekacin（ABK），グリコペプチド系のVCM, teicoplanin（TEIC），テトラサイクリン系のminocycline（MINO），オキサゾリジノン系のlinezolid（LZD），その他の系統としてfosfomycin（FOM），rifampicin（RFP）の計22薬剤が用いられた。

2.2 *Streptococcus pneumoniae*

*S. pneumoniae*の同試験では，ペニシリン系のpenicillin G（PC-G），amoxicillin（AMPC），clavulanic acid/amoxicillin（CVA/AMPC），セファロスポリン系のcefaclor（CCL），cefdinir（CFDN），cefcapene pivoxil（CFPN），cefditoren pivoxil（CDTR），ceftriaxone（CTRX），カルバペネム系のBIPM, MEPM, PAPM, tebipenem（TBPM），ペネム系のfaropenem（FRPM），キノロン系のLVFX, tosufloxacin（TFLX），prulifloxacin（UFX），マクロライド系のerythromycin（EM），clarithromycin（CAM），azithromycin（AZM）およびMINO, VCMの21薬剤が使用された。

2.3 *Pseudomonas aeruginosa*

*P. aeruginosa*では，抗緑膿菌性ペニシリン系薬のPIPC, TAZ/PIPC，セファロスポリン系のceftazidime（CAZ），cefepime（CFPM），モノバ

クタム系のaztreonam（AZT），カルバペネム系のBIPM, DRPM, MEPM, IPM，キノロン系のCPFX，アミノグリコシド系のGM, ABK, amikacin（AMK），tobramycin（TOB），その他の系統としてFOM, colistin（CL）の16薬剤とした。

2.4 *Haemophilus influenzae*

*H. influenzae*における薬剤感受性試験で用いた抗菌薬は，ペニシリン系のampicillin（ABPC），AMPC, CVA/AMPC，セファロスポリン系のCTRX, CFPN, CFDN, CDTR，カルバペネム系のBIPM, MEPM, TBPM，ペネム系のFRPM，マクロライド系のAZM, CAM，キノロン系のTFLX, LVFX, UFXの16薬剤である。

3. 抗菌薬感受性試験

抗菌薬感受性試験は，日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法[1]にて実施した。すなわち，各抗菌薬の希釈系列をミューラーヒントン液体培地（MHB）で作成し，被験菌量10^4 CFU/wellを接種した（大日本精機MDS-1300）。また，*S. pneumoniae*および*H. influenzae*における薬剤感受性試験には，基礎培地であるMHBに2.5% ウマ溶血液，酵母エキス5 mg/mLおよびnicotinamide adenine dinucleotide 15 μg/mLを添加した。培養条件は，全ての被験菌株に関して35℃ 18–24時間の好気培養にて実施した。薬剤感受性判定基準は，Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）におけるブレイクポイントに基づき判定した[2]。

*P. aeruginosa*に対するカルバペネム系薬におけるCLSIのブレイクポイントは，2012年の変更前と後の値を用いた。*S. aureus*に対するMPIPCのMIC値が ≥4 μg/mLを示した菌株をMRSAとし，ABKの耐性基準はGMのブレイクポイントを参考に ≥16 μg/mLを耐性とした。また，*S. pneumoniae*におけるPC-GのMIC値が ≤0.06 μg/mLをpenicillin-susceptible *S. pneumoniae*（PSSP），0.12–1 μg/mLをpenicillin-intermediate *S. pneumoniae*（PISP），≥2 μg/mLをPRSPと判定した。*S. pneumoniae*におけるマクロライド耐性は，1997–2007年分離株に対してはEMのMICが ≥1 μg/mL，2009年以降はCAMまたはAZMのブレイクポイントMICを各々 ≥1 μg/mL，≥2 μg/mLを使用した。*P. aeruginosa*では感染症法に準じIPM, CPFX, AMKのMICが，各々 ≥16 μg/mL, ≥4 μg/mL, ≥32 μg/mLを示したときMDRPと判定した。*H. influenzae*では，β-lactamase非産生およびABPCのMIC値が ≤1μg/mLを示したときβ-lactamase non-producing ampicillin-susceptible *H. influenzae*（BLNAS），β-lactamase非産生かつ同MICが ≥2 μg/mLを示す場合をBLNAR，β-lactamase産生で同MICが ≥2 μg/mLを示す場合をβ-lactamase producing ampicillin-resistant *H. influenzae*（BLPAR）と判定した。

4. *Haemophilus influenzae*におけるβラクタマーゼ産生能確認

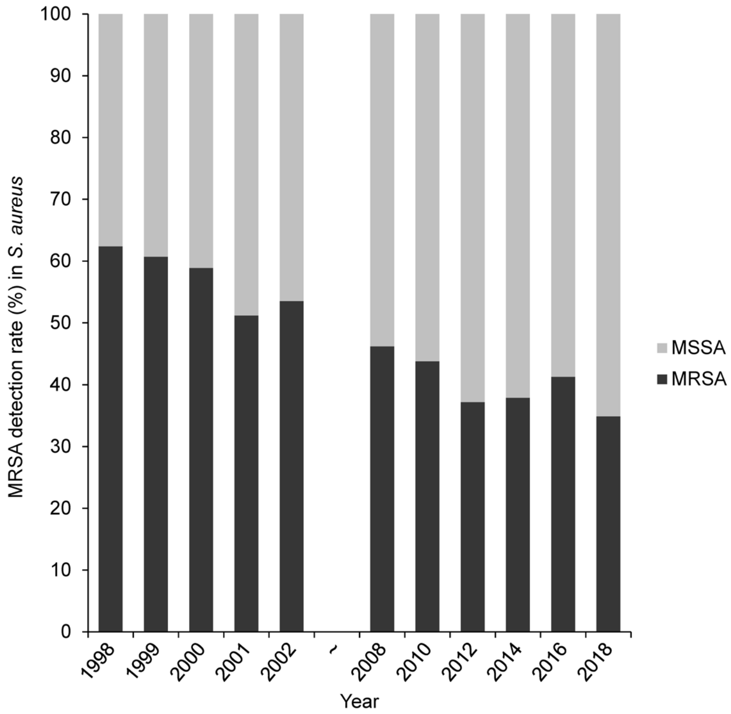
全ての*H. influenzae*株は，ニトロセフィン法またはインフルエンザ菌遺伝子検出試薬（湧永製薬）を用いてβ-lactamase産生の有無を確認した。ニトロセフィン法は，セフィナーゼディスクに30 μLの滅菌蒸留水を滴下後に，1白金耳の被験菌株をディスク上に接種した。接種後1分以内に接種部位が赤色に変化した場合をβ-lactamase産生能ありと判定した。また，インフルエンザ菌遺伝子検出試薬に関しては，添付文書に則りPCR法によるTEM型β-lactamaseをコードするTEM遺伝子の検出を確認した。

II. 結果

1. *S. aureus*におけるMRSA分離頻度の年次推移

Fig. 1に，調査期間内に分離された*S. aureus*に

Fig. 1. Comparison of MRSA detection rates in clinical isolates of *S. aureus* at the Tohoku area.



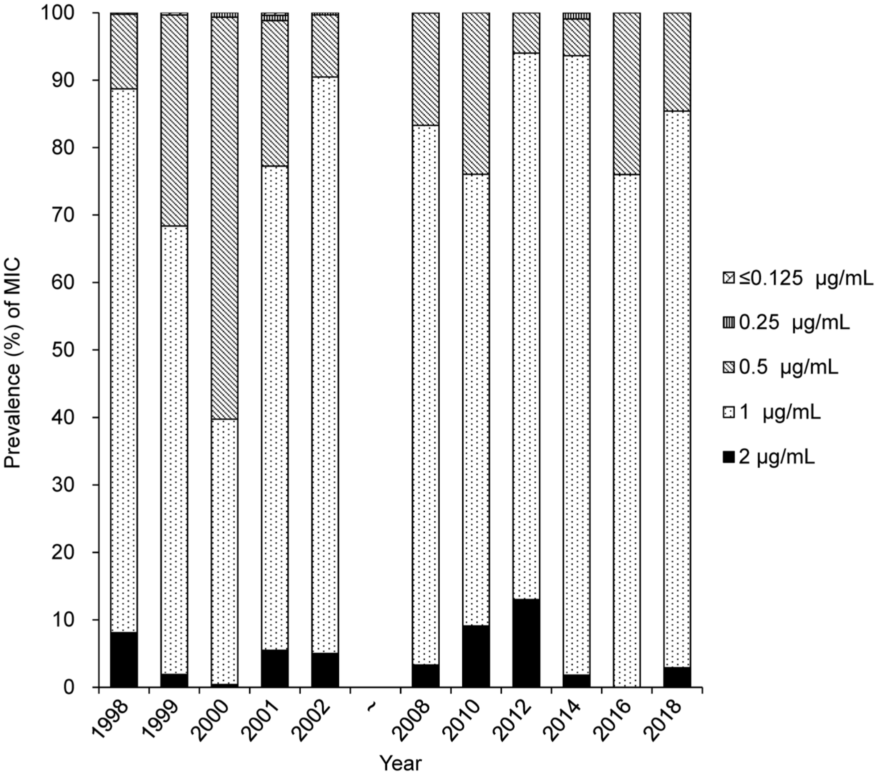
占めるMRSA株の割合を示した。本サーベイランス開始の1998年に収集されたMRSA株は*S. aureus* 433株中のうち270株（62.4%）を占めたが，2018年では295株中103株（34.9%）に減少した（$p < 0.01$）。調査期間内においてMRSAの分離率は低下傾向を示し，2010年より40%前後を推移した。今回の調査では，東北地方全体としてAMR対策アクションプランの成果指標にある20%を下回ることはなかった。

2. MRSAに対するvancomycinのMIC分布

各調査年で臨床分離されたMRSAに対するVCMのMIC分布をFig. 2に示した。VCMのMICが2 μg/mLを示す株は，調査期間内において0.4–13%を推移した（2016年のみ未検出）。2010年と2012年においてVCMのMICが2 μg/mLを示した株は10%前後のやや高い分離率であったが，これらの年は各々同一施設より分離される株数が多かった。また，VCMのMICが1 μg/mLを示す株の分離率が各調査年において多数を占めており2014年の91.8%（101株）が最も高く，それ以外は70–80%前後を推移した。その中で2000年のみ39.4%の低値を示した。調査期間内において，VCMの中間耐性および耐性株は検出されなかった。

他の抗MRSA薬に関し，ABKのMICが≥16 μg/mLを示すMRSA株の分離率は1998年，2010年および2012年に各々0.7%（2株），0.8%（1株）および1%（1株）であった。また，LZDおよびTEICに耐性を示すMRSA株は，検出されな

Fig. 2. Comparison of vancomycin susceptibilities in MRSA.



かった。

3. *S. pneumoniae*に対する各種抗菌薬感受性

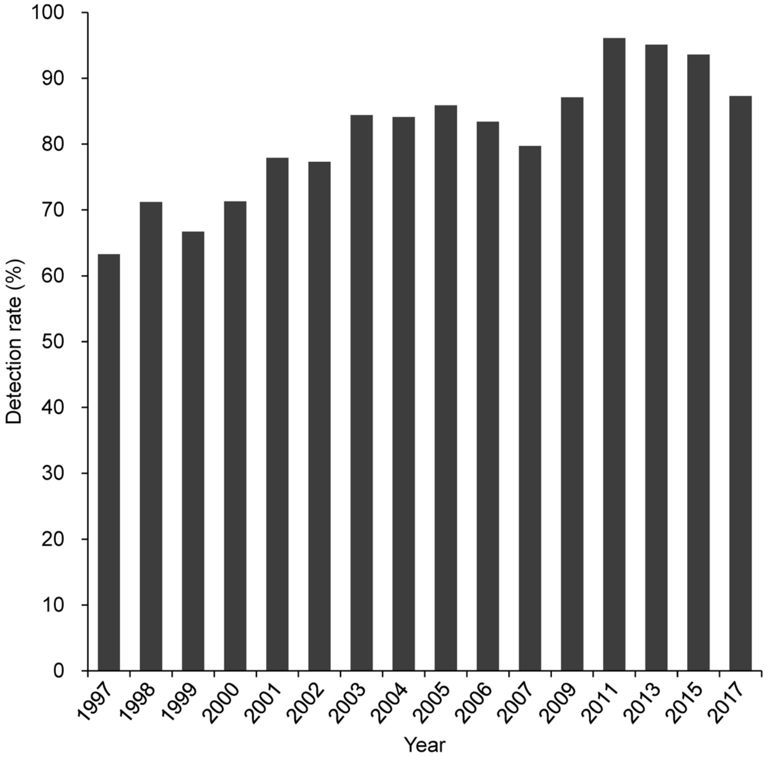
マクロライド系抗菌薬に耐性を示す*S. pneumoniae*の分離率をFig. 3に示した。調査期間内におけるマクロライド系薬の耐性率は，調査開始の1997年より徐々に増加傾向を示し2003年より80%以上の株が耐性を示した。特に，2011年では96.1%（152株中146株）と最も高く，その後も2013年：95.1%, 2015年：93.6%, 2017年：87.3%を示し，2011年以降はおよそ9割の*S. pneumoniae*がマクロライド耐性株であった。

PRSPの分離率は2003年が34.2%であった一方，2000年と2015年は低く，各々6.1%, 2.8%を示した（Fig. 4）。また，PISPは調査開始の1997年に17.7%を示したものの，1998年以降はやや上昇し30–45%を推移した。PSSPは2003年，2004年および2009年が40%未満であったが，これらの調査年以外は50%前後を示した。

4. *P. aeruginosa*に対する各種抗菌薬感受性推移

PIPCおよびTAZ/PIPCに耐性を示す*P. aeruginosa*株の分離頻度は年々減少し，2010年にそれぞれ16.6%, 14.5%を示したものの2018年には両抗菌薬ともに5.2%に低下した（$p < 0.01$）（Table 1）。CPFXの耐性率は，調査開始の2003年から2012年までは20%前後を推移していたが，2014年と2016年が11%程度となり，2018年には6.5%まで低下した。一方，AMKは調査開始当初より3–6%を示していたが，2008年より減少し2018年には0.4%を示した。このほか，カルバペネム系抗菌薬の耐性率は耐性基準が変更になった2012年では

Fig. 3.　Detection rates of macrolide *S. pneumoniae* resistant.



MEPMとIPMがそれぞれ15.3%, 25.1%だったが，2018年には7.4%, 14.3%まで低下した（$p < 0.01$）。

東北地方のMDRPの検出率は0–5.7%を推移し，調査年により，ややばらつきが認められた（Fig. 5）。この中で2016年は*P. aeruginosa* 260株のうちMDRPが9株（3.5%）確認されたが，この年は同一施設からの分離株数が多かった。

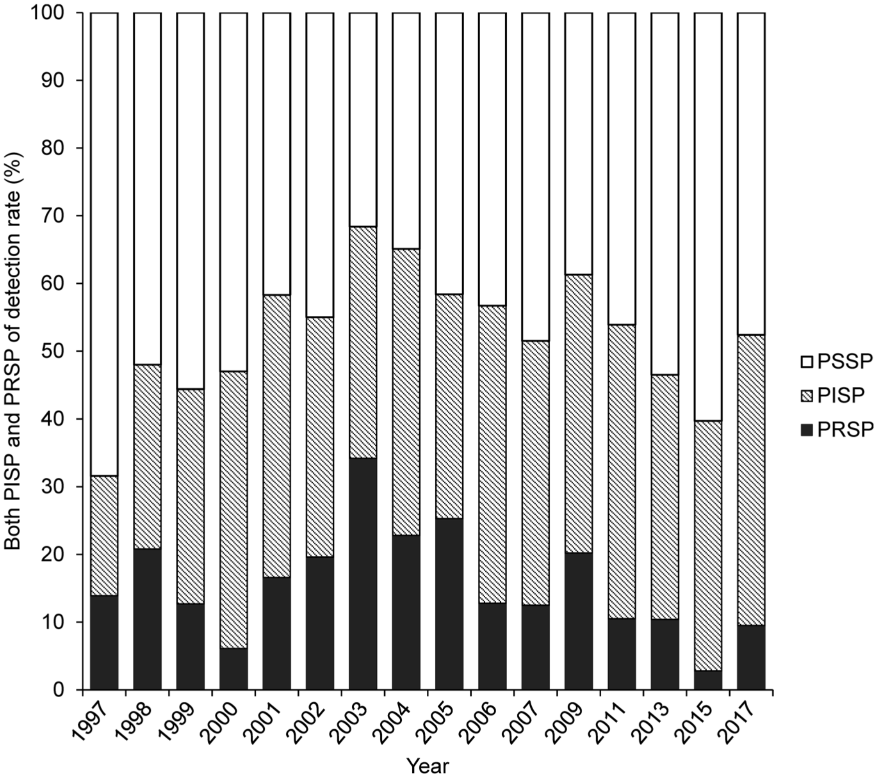
5. *H. influenzae*のampicillin感受性と年次推移

BLNARの検出率は，調査開始年である2009年に45.2%を示した後に増加傾向を示し2017年には75.9%まで上昇した（Fig. 6）。また，*β*-lactamase産生株であるBLPARの割合は，2013年に最も高い17.9%であったが2017年は3.4%となり，調査期間内において漸次減少傾向を示した。ペニシリン系薬の抗菌力が期待できないBLNARおよびBLPARを合計した割合が増加傾向にあり，2009年の55%に比し2017年にはおよそ80%に増加した（$p < 0.01$）。

III. 考察

2013年の薬剤耐性菌による死亡者数は欧米のみで5万人以上と想定され，2050年にはAMR対策を講じない場合に1千万人が死亡すると推定された[3)]。こうした状況から2015年5月の世界保健総会において，AMRに関するグローバル・アクションプランが採択された。日本でも2016年にAMR対策アクションプランが公表され，薬剤耐性菌の動向に関心が集まっている。東北感染症研究会では，1997年から2018年に*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*および*H. influenzae*の4菌種に対する各種抗菌薬の感受性を調査してきた。

Fig. 4. Comparison of detection rates of PISP and PRSP.



AMR対策アクションプランが掲げる2020年までの行動指標の一つであるMRSAの検出率を20%以下にする項目に関し，本調査における2018年のMRSA検出率は34.9%であった。これは，同年の全国の医療機関を対象にした院内感染対策サーベイランス（JANIS）[4] の39.0%を下回る成績であった。本サーベイランス開始当初の1998年は*S. aureus*の約60%がMRSA株であったが，2010年頃からは約40%を推移している。この減少は，抗菌薬適正使用の推進[5] や手指衛生の励行[6,7] などにより，MRSAの治療成績向上や院内伝播が減少したためと考えられるが，MRSA分離率の減少が停滞しているのが現状である。したがって，AMR対策アクションプランの目標値に達するには困難な状況にあると考えられた。

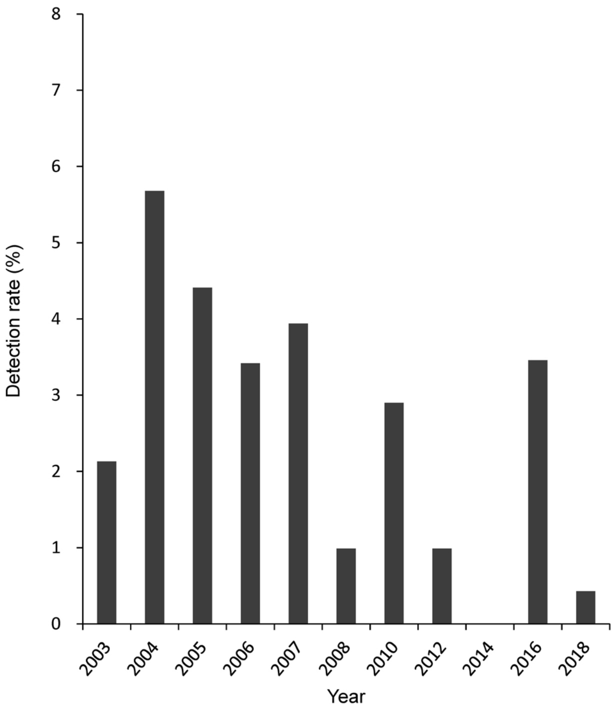
VCMはMRSA感染症における第一選択薬であるが，そのMICが8 μg/mLを示す菌株が国内から報告された[8] が，これまでの東北地方における調査では，このような株は確認されていない。また，VCMのMIC＝2 μg/mLを示すMRSA株は，その感染症の治療に失敗する例や死亡率が上昇することが指摘されている[9～11]。調査年にばらつきはあるものの東北地方では平均4.3%検出された。このほか，MIC＝1 μg/mLを示す株の割合が各調査年で80%前後を示していた。韓国ではVCMのMICが1.5 μg/mLを示すMRSAによる感染症の治療成績が低下することが報告されている[12]。本調査におけるVCMのMIC＝1 μg/mLのMRSA株には，MIC値が1.5 μg/mLを示す株も含まれている可能性があることから，VCMを用いる治療の際は，臨床経過を注視し，効果が得られない場合は，早期に他剤へ変更するなどの判断が重要であ

Table 1. Isolation frequency of each antimicrobial resistant *P. aeruginosa*.

Agents	Breakpoints* of CLSI	No. (%) and year of resistant strain isolated										
		2003	2004	2005	2006	2007	2008	2010	2012	2014	2016	2018
PIPC	≥128	26 (13.8)	45 (14.2)	36 (13.2)	40 (13.7)	42 (14.7)	31 (10.2)	40 (16.6)	25 (12.3)	14 (6.7)	26 (10.0)	12 (5.2)
TAZ/PIPC	≥128	-	-	-	-	-	-	35 (14.5)	23 (11.3)	11 (5.3)	23 (8.8)	12 (5.2)
CAZ	≥32	30 (16.0)	48 (15.1)	31 (11.4)	44 (15.1)	51 (17.9)	29 (9.6)	36 (14.9)	27 (13.3)	15 (7.2)	27 (10.4)	12 (5.2)
CFPM	≥32	-	-	-	-	-	-	24 (10.0)	21 (10.3)	8 (3.8)	15 (5.8)	7 (3.0)
CPFX	≥4	45 (23.9)	72 (22.7)	52 (19.1)	58 (19.9)	66 (23.2)	49 (16.2)	45 (18.7)	36 (17.7)	25 (11.9)	29 (11.2)	15 (6.5)
AZT	≥32	-	-	-	-	-	-	59 (24.5)	36 (17.7)	24 (11.5)	40 (15.4)	24 (10.4)
MEPM	≥16	28 (14.9)	54 (17.0)	35 (12.9)	40 (13.7)	39 (13.7)	16 (5.3)	34 (14.1)	21 (10.3)	14 (6.7)	22 (8.5)	12 (5.2)
	≥8	-	-	-	-	-	-	-	31 (15.3)	21(10.0)	28 (10.8)	17 (7.4)
IPM	≥16	46 (24.5)	79 (24.9)	61 (22.4)	69 (23.6)	67 (23.5)	55 (18.2)	55 (22.8)	39 (19.2)	24 (11.5)	36 (13.8)	24 (10.4)
	≥8	-	-	-	-	-	-	-	51 (25.1)	30 (14.4)	40 (15.4)	33 (14.3)
AMK	≥64	8 (4.3)	21(6.6)	13 (4.8)	11 (3.8)	10 (3.6)	4 (1.3)	1 (0.4)	2 (1.0)	0 (0)	6 (2.3)	1 (0.4)
GM	≥16	22 (11.7)	32 (10.1)	29 (10.7)	25 (8.6)	28 (9.8)	10 (3.3)	12 (5.0)	4 (2.0)	3 (1.4)	9 (3.5)	1 (0.4)
CL	≥8	-	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* μg/mL, PIPC piperacillin, TAZ/PIPC tazobactam-PIPC, CAZ ceftazidime, CFPM cefcapene, CPFX ciprofloxacin, AZT aztreonam, MEPM meropenem, IPM imipenem, AMK amikacin, GM gentamicin, CL colistin.

Fig. 5.　Detection rates of MDRP.

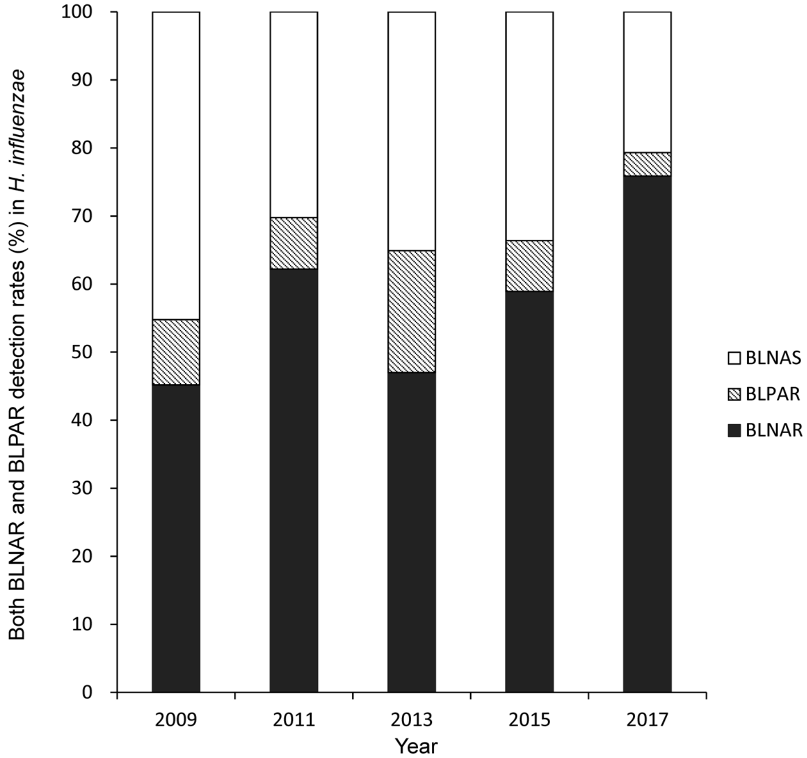


る。ABKに関しては，国内において耐性株（MIC ≥16 μg/mL）の報告は少ないが，過去に東北地方での検出例が報告されている[13]。今回の報告では，ABK耐性MRSAの検出率は0–1.0%であった。ABKは耐性化しにくい化学構造をしている[14]が，長期投与などの不適切な使用で耐性株が出現することから，TDMを駆使した臨床効果や副作用低減だけでなく，耐性化抑制も視野に入れた治療が望まれる。

*S. pneumoniae*は中耳炎，髄膜炎および市中肺炎の主要な起因菌[15,16]として知られており，これまでペニシリン系薬などに耐性を示すことも問題となってきた[17]。また，ワクチン接種は市中肺炎の発症率を減少させる[18]が，菌血症に対する予防効果は低いとする問題[19]も指摘されている。東北地方におけるPRSPの検出率は2006年より10%前後を推移しており，PISPも45%程度を維持している。東北地方の岩手・宮城・福島の3県は，2011年の東日本大震災直後より23価肺炎球菌ワクチンが高齢者に対して無償で接種された。本調査では，*S. pneumoniae*の莢膜型を検討していないためseroconversionが起こったか不明だが，PRSPとPISPの分離状況に影響を与えなかったと示唆された。

*P. aeruginosa*は，抗菌薬負荷により耐性獲得しやすい特徴を有する。したがって，*P. aeruginosa*感染症における適切な薬剤選択が求められる[20〜22]。本調査において，抗*P. aeruginosa*作用を示すPIPC, TAZ/PIPCおよびCAZの耐性率は減少傾向にあり，今後も抗菌薬の適正使用を継続することが重要である。また，カルバペネム系抗菌薬のブレイクポイントが変更になった2012年のMEPMとIPMの耐性率は各々15.3%, 25.1%であった。しかしながら，2018年には各々7.4%, 14.3%まで低下した。2018年の診療報酬に新設された抗菌薬適正使用支援加算により，各施設で本

Fig. 6. The prevalence of BLNAR in Tohoku area.



格的なAntimicrobial Stewardship Team活動が実施されるようになり，カルバペネム系薬耐性*P. aeruginosa*のさらなる減少が期待される。このほか，*P. aeruginosa*に対し抗菌活性を示すCPFXの国内における耐性率は，25%（2008年）[23]，19.4%（2010年）[24]，5.5%（2010年）[25] と地域によって異なるが，本サーベイラインスにおける2018年の成績は6.5%であった。*P. aeruginosa*は，土壌[26]，河川水[27]，湖沼[28] および生活排水[29,30] などの環境中において検出される。CPFX耐性*P. aeruginosa*株が河川水からも検出されたとする報告[31] もあり，臨床におけるAMR対策のみでは限界があることからone health approachの概念も重要になると考えられた。一方，アミノグリコシド系のAMK耐性率は，2004年に6.6%を確認した後に減少傾向を示し，2018年の耐性率は0.4%であった。アミノグリコシド系薬は，副作用として第8脳神経障害や腎毒性があることから選択されにくい薬剤である。今回は調査していないが，総じてアミノグリコシド系薬の使用量が少ないことが影響しているかもしれない。本調査における2018年のMDRP検出率は0.4%であり，JANISの検査部門における報告では2007–2018年毎に0.04–0.23%であった。また，鹿児島県からの報告では2006–2008年において0.19%[32]，兵庫県にある29の医療機関からは0.9%[33] のMDRPが検出されている。近年，全国的にMDRPの検出率は1%程度であるが，東北地方の成績からアミノグリコシド系薬の耐性率の低下が，この要因になっていると思われた。

*H. influenzae*は，呼吸器感染症の他に菌血症や細菌性髄膜炎を引き起こす原因菌であり[34]，特にBLNARの出現が注目される。我が国におけるBLNARの検出率は2000年より増加[35] しており，

本調査でも同様の傾向を示した。この背景には，わが国における経口セファロスポリン系薬の汎用[36]が原因の一つかもしれない。BLNARは，*ftsI*遺伝子変異によるpenicillin binding protein 3の構造変化により，ABPCを含む*β*-ラクタム系薬の親和性が低下する[37,38]。このような*H. influenzae*の特徴から，BLNASがABPCに耐性を獲得しBLNARになる可能性も示唆される。

こうしたサーベイランス活動は，抗菌薬の適正使用を推進し耐性菌の出現を抑制するために，今後も必要であると考える。

謝辞

本サーベイランスは，東北感染症研究会において実施してまいりました。研究会運営にご協力いただいた世話人の先生方に深謝いたします。また，これまでご協力いただきました以下の施設の先生方および関係者の皆様に深謝いたします。

弘前大学医学部附属病院，黒石市国民健康保険黒石病院，青森県立中央病院，秋田大学医学部附属病院，中通総合病院，秋田厚生医療センター，JA秋田厚生連平鹿総合病院，由利組合総合病院，岩手医科大学附属病院，盛岡赤十字病院，東北大学病院，大崎市民病院，登米市立登米市民病院，仙台厚生病院，済生会山形済生病院，山形県立中央病院，山形大学医学部附属病院，福島県立医科大学附属病院，福島県医大会津医療センター，いわき市医療センター（磐城共立病院）

本調査の一部は，Meiji Seikaファルマ株式会社から提供された調査費によって実施された。

利益相反自己申告

藤村　茂：MSD株式会社より講演料を受けている。渡辺　彰：MSD株式会社，塩野義製薬株式会社，第一三共株式会社より講演料を受けている。

参考文献

1) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会：微量液体希釈によるMIC測定法（微量液体希釈法）．Chemotherapy. 1990; 38(1): 102–5.
2) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-ED28. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, 2018.
3) Jim O’Neill Commission: Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for health and wealth of nations. Review on Antimicrobial Resistance. December 2014.
4) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業：2018; https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html.
5) Fukatsu K, Saito H, Matsuda T, Ikeda S, Furukawa S, Muto T: Influences of type and duration of antimicrobial prophylaxis on an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and on the incidence of wound infection. Arch Surg. 1997; 132(12): 1320–5.
6) Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, *et al.*: Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. Arch intern Med. 2010; 170(6): 552–9.
7) Mahamat A, MacKenzie FM, Brooker K, Monnet DL, Daures JP, Gould IM: Impact of infection control interventions and antibiotic use on hospital MRSA: A multivariate interrupted time-series analysis. Int J Antimicrob Agents. 2007; 30(2): 169–76.
8) Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother. 1997; 40(1): 135–6.
9) Takesue Y, Nakajima K, Takahashi Y, *et al.*: Clinical characteristics of vancomycin minimum inhibitory concentration of 2 μg/ml methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with bacteremia. J Infect Chemother. 2011; 17(1): 52–7.

10） Jette LP, Ringuette L, Ishak M, Miller M, Saint-Antoine P: Evaluation of three glutaraldehyde-based disinfectants used in endoscopy. J Hosp Infect. 1995; 30(4): 295–303.
11） Soriano A, Marco F, Martinez JA, *et al.*: Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2008; 46(2): 193–200.
12） Choi EY, Huh JW, Lim CM, *et al.*: Relationship between the MIC of vancomycin and clinical outcome in patients with MRSA nosocomial pneumonia. Intensive Care Med. 2011; 37(4): 639–47.
13） Fujimura S, Tokue Y, Takahashi H, *et al.*: A newly recognized acetylated metabolite of arbekacin in arbekacin-resistant strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 1998; 41: 495–7.
14） Fujimura S, Takane H, Nakano Y, Watanabe A: *In vitro* synergy studies based on tazobactam/piperacillin against clinical isolates of metallo-β-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother. 2009; 64(5): 1115–6.
15） Valencia M, Badia JR, Cavalcanti M, *et al.*: Pneumonia severity index class v patients with community-acquired pneumonia: characteristics, outcomes, and value of severity scores. Chest. 2007; 132(2): 515–22.
16） Ishiguro T, Takayanagi N, Yamaguchi S, *et al.*: Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. Inter Med. 2013; 52(3): 317–24.
17） 賀来満夫，金光敬二，國島広之，井上松久，小松眞由美，北川美穂：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2007; 23(8): 1318–26.
18） Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, *et al.*: Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. New Engl J Med. 2006; 354 (14): 1455–63.
19） Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, *et al.*: Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. New Engl J Med. 2015; 372 (12): 1114–25.
20） Chuanchuen R, Narasaki CT, Schweizer HP: The MexJK efflux pump of *Pseudomonas aeruginosa* requires OprM for antibiotic efflux but not for efflux of triclosan. J Bact. 2002; 184(18): 5036–44.
21） Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB: Establishment of *Pseudomonas aeruginosa* infection: lessons from a versatile opportunist. Microbes Infect. 2000; 2(9): 1051–60.
22） Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ: Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case-control studies in hospitalized patients. J Hosp Infect. 2005; 59(2): 96–101.
23） 幸福知己，木田兼以，折田 環，他：近畿地区で分離された緑膿菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jap J Antibiot. 2011; 64(6): 367–81.
24） Yanagihara K, Kadota J, Aoki N, *et al.*: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2010: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother. 2015; 21(6): 410–20.
25） 藏前 仁，犬飼ともみ，奥川 勝，他：市中病院における緑膿菌の抗菌薬感受性検査の推移（2008–2010年） カルバペネム系抗菌薬に対する耐性率の低減に注目して。日本環境感染学会誌2012; 27(3): 220–5.
26） Hall BM, McLoughlin AJ, Leung KT, Trevors JT, Lee H: Transport and survival of alginate-encapsulated and free lux-lac marked *Pseudomonas aeruginosa* UG2Lr cells in soil. FEMS Microbiol Ecol. 1998; 26(1): 51–61.
27） Baleux B, Troussellier M: Optimization of a sampling design and significance of bacterial indicators: Application to the bacteriological survey of the Ardeche river, France. Water Res. 1989; 23(9): 1183–90.
28） Sherry JP: Temporal distribution of faecal pollution indicators and opportunistic pathogens at a Lake Ontario bathing beach. J Great Lakes Res.

1986; 12(3): 154–60.
29) Wheater DWF, Mara DD, Jawad L, Oragui J: *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* in sewage and fresh water. Water Res. 1980; 14 (7): 713–21.
30) Schwartz T, Volkmann H, Kirchen S, *et al.*: Real-time PCR detection of *Pseudomonas aeruginosa* in clinical and municipal wastewater and genotyping of the ciprofloxacin-resistant isolates. FEMS Microbiol Ecol. 2006; 57(1): 158–67.
31) Slekovec C, Plantin J, Cholley P, *et al.*: Tracking down antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in a wastewater network. PLOS ONE. 2012; 7(12): e49300.
32) 松尾佳那，吉永正夫，吉満桂子，渡邊真裕子：本院におけるICT活動とMRSA，多剤耐性緑膿菌検出数に関する研究。日本環境感染学会誌2011; 26(1): 19–24.
33) 幸福知己，岡崎友美，藤原美樹，他：兵庫県における臨床分離緑膿菌の各種注射用抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jap J Antibio. 2005; 58(5): 458–68.
34) Ulanova M, Tsang RSW: *Haemophilus influenzae* serotype a as a cause of serious invasive infections. Lancet Infect Dis. 2014; 14(1): 70–82.
35) 坂田 宏：小児臨床分離*Haemophilus influenzae*の静注用抗菌薬に対する薬剤感受性。日本化学療法学会雑誌2009; 57(5): 434–7.
36) 山本絢子，原田 一，山田美恵子，太田求磨：過去4年間における当院での*Haemophilus influenzae*の細菌学的検討。医学検査2014; 63 (1): 104–9.
37) 生方公子，千葉菜穂子，小林玲子，長谷川恵子，紺野昌俊：本邦において1998年から2000年の間に分離された*Haemophilus influenzae*の分子疫学解析 肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ。日本化学療法学会雑誌2002; 50(11): 794–804.
38) Ubukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, *et al.*: Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with beta-lactam resistance in beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45(6): 1693–9.

Surveillance of susceptibilities to antibacterial agents for clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Haemophilus influenzae* collected from general hospitals at the Tohoku area, JAPAN

Masato Kawamura[1)], Shigeru Fujimura[1)], Mitsuo Kaku[2)] and Akira Watanabe[3)]

[1)] Division of Clinical Infectious Disease & Chemotherapy, Faculty of Pharmaceutical Science, Tohoku Medical and Pharmaceutical University
[2)] Division of Infection Control and Prevension, Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University
[3)] Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Tohoku Bunka Gakuen University

Antimicrobial susceptibilities for *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Haemophilus influenzae* collected from 1997 through 2018 by 20 general hospitals in Tohoku area were surveyed. Among the 4197 *S. aureus* strains, 2104 (50.2%) were methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). Though the MRSA detection rate of 1998 was 62.4% (270 out of 433 strains), that of 2018 decreased to 34.9% (103 of 295 strains) ($p < 0.01$). In this survey duration, the share of MRSA indicating vancomycin MIC = 2 μg/mL maintained approximately 4.6%. In the rate of detection of penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) from 1997 through 2017, that of 2003 was the highest in 34.2%. However, each detection rate of 2000 and 2015 was 6.1% and 2.8%, respectively. In *P. aeruginosa* clinical isolates of 2010, the ratio of piperacillin (PIPC) or tazobactam/PIPC resistant strain was 16.6% and 14.5%, respectively. Whereas those decreased to 5.2% in 2018 ($p < 0.01$). The detection rate of multi-drug resistant *P. aeruginosa* was 0–5.7% in survey duration. Finally, the proportion of β-lactamase non-producing ampicillin-resistant strain (BLNAR) in *H. influenzae* gradually increased and was 75.9% in 2017.

We reported a trend of various antimicrobial agent susceptibility for clinical isolates collected by many general hospitals in Tohoku area. The continuation of the surveillance in each area will be necessary to practice antimicrobial stewardship.