

〈報告〉

## 年齢層別化アンチバイオグラムの作成およびその意義に関する検討

西田 祥啓<sup>1,2)</sup>・多賀 允俊<sup>1,2)</sup>・河合 泰宏<sup>2,3)</sup>・野田 洋子<sup>2)</sup>  
中川 佳子<sup>2)</sup>・飯沼 由嗣<sup>2,3)</sup>・丹羽 修<sup>1)</sup>*Feasibility and Value of Developing an Age-stratified Antibiogram*Yoshihiro NISHITA<sup>1,2)</sup>, Masatoshi TAGA<sup>1,2)</sup>, Yasuhiro KAWAI<sup>2,3)</sup>, Yoko NODA<sup>2)</sup>,  
Yoshiko NAKAGAWA<sup>2)</sup>, Yoshitsugu INUMA<sup>2,3)</sup> and Osamu NIWA<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Pharmacy, Kanazawa Medical University Hospital,<sup>2)</sup>Department of Infection Control and Prevention, Kanazawa Medical University Hospital,<sup>3)</sup>Department of Infectious Disease, Kanazawa Medical University

(2018年9月11日受付・2018年12月17日受理)

## 要 旨

年齢層別化アンチバイオグラムの意義について検討を行った。2015年4月からの1年間に当院にて分離頻度が高かった黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、大腸菌、緑膿菌を対象に、抗菌薬感受性を小児、非高齢成人、高齢成人で比較した。

グラム陽性菌では、成人由来株との比較において小児由来のメチシリン感受性黄色ブドウ球菌ではマクロライド低感受性、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌ではレボフロキサシン (LVFX) およびミノサイクリンの高感受性が示され、肺炎球菌では髄膜炎基準で小児由来株のペニシリン低感受性が示された。非高齢成人と高齢成人では差はみられなかった。グラム陰性菌では、小児および高齢成人が非高齢成人よりも比較的感受性が低かった。特に大腸菌ではアンピシリン/スルバクタム、セフェム系抗菌薬、LVFX、ST合剤、ホスホマイシンの多系統の低感受性が認められた。臨床問題となる耐性菌の分離率は非高齢成人が最も低く、小児および高齢成人における初期治療において注意が必要と考えられた。年齢層別化アンチバイオグラムの作成は特に小児、高齢成人の感染症の初期治療において重要と考えられた。

Key words : empiric therapy, アンチバイオグラム, 年齢層別化

## 序 文

感染症治療においては原因菌が同定されていない段階で推定原因菌に有効な抗菌薬を投与する empiric therapy が行われるが、抗菌薬の選択には自施設におけるアンチバイオグラムの利用が推奨されている<sup>1)</sup>。金沢医科大学病院（以下、当院）においてもアンチバイオグラムを作成し empiric therapy に利用しているが、そのアンチバイオグラムは検体を年齢により層別化せずに院内の全検体データから作成されたアンチバイオグラムである。一方、抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイ

ダンスには、アンチバイオグラムに関して重要な原因菌については年齢や部署別など層別化したアンチバイオグラムの作成が推奨されている<sup>1)</sup>。また、感染症の原因菌に対する抗菌薬感受性は患者の年齢に影響されるとの報告もみられる<sup>2-6)</sup>。本邦においても肺炎球菌の抗菌薬感受性が成人分離株に比較して小児分離株で低いと報告されている<sup>7,8)</sup>が、小児と成人の分離株を比較した報告は少なく、抗菌薬感受性の相違については十分に検討されていない。

そこで本研究では、当院において高頻度に検出され、临床上重要な細菌について各年齢層の抗菌薬感受性を比較し、年齢により層別化したアンチバイオグラム（以下、年齢層別化アンチバイオグラム）作成の意義について検

<sup>1)</sup>金沢医科大学病院薬剤部, <sup>2)</sup>金沢医科大学病院感染制御室, <sup>3)</sup>金沢医科大学臨床感染症学

表 1 各菌種における年齢層別分離比率

菌種 (株数)	年齢層別分離株数 (%)		
	15歳未満	15-64歳	65歳以上
<i>S. aureus</i> (469)	92 (19.6)	123 (26.2)	254 (54.2)
<i>S. pneumoniae</i> (151)	84 (55.6)	20 (13.2)	47 (31.1)
<i>H. influenzae</i> (200)	137 (68.5)	22 (11.0)	41 (20.5)
<i>E. coli</i> (463)	37 (8.0)	130 (28.1)	296 (63.9)
<i>P. aeruginosa</i> (154)	20 (13.0)	37 (24.0)	97 (63.0)

討した。

## 材料と方法

### 1. 対象菌種

2015年4月から2016年3月に採取された検体から分離された菌種のうち、当院にて分離頻度が高かった5菌種 (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) を対象とした。

### 2. 調査項目

15歳未満の小児 (以下, 小児) から分離された菌株数, 15歳以上65歳未満の成人 (以下, 非高齢成人) から分離された菌株数, 65歳以上の成人 (以下, 高齢成人) から分離された菌株数を調査し, 分離比率を算出した。各菌種の抗菌薬に対する感性率および, 臨床上的問題となる耐性菌 (Methicillin-resistant *S. aureus* ; MRSA, Penicillin resistant *S. pneumoniae* ; PRSP,  $\beta$ -lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae* ; BLNAR, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase ; ESBL 産生 *E. coli*, metallo- $\beta$ -lactamase ; MBL 産生 *P. aeruginosa*) の分離率を小児分離株, 非高齢成人分離株, 高齢成人分離株と比較した。期間中に同一患者から同一菌種が2株以上分離された場合には初回検出株のみを対象とした。

### 3. 薬剤感受性の判定基準

薬剤感受性は米国臨床検査標準委員会 (Clinical Laboratory Standards Institute ; CLSI) の判定基準 M100-S 22 に準拠して判定を行った。CTM は *S. pneumoniae* と *H. influenzae* に対してセフロキシム (非経口薬), *E. coli* に対してセファマンドールの判定基準を参考に判定した。Sensitive を感性, Intermediate と Resistant を非感性として感性率を算出した。*S. pneumoniae* は髄膜炎基準 (PCG, CTRX のみ) と非髄膜炎基準で判定した。最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration ; MIC) の測定には MicroScan WalkAway 96 plus (Beckman Coulter, Inc. 米国) を使用し, 微量液体希釈法により測定した。薬剤感受性判定パネルは, *S. aureus* に Pos Combo 1T, *S. pneumoniae* と *S. pyogenes* に MicroFAST 7J, *E. coli* に Neg EN Combo 1J, *P. aeruginosa* に Neg NF Combo 1J, *H. influenzae* に MICro-

FAST 4J (いずれも Beckman Coulter, Inc. 米国) を使用した。

### 4. 統計学的解析

EZR version 1.36<sup>9)</sup> を用い, 感性率の比較と臨床上的問題となる耐性菌発現率の比較に Fisher の正確確率検定を行った。各比較について Bonferroni の調整を行い, 有意水準は両側 0.017 とした。

## 結 果

### 1. 各菌種における年齢層別分離比率

主要分離菌種の年齢層別分離比率を表 1 に記した。*S. pneumoniae*, *H. influenzae* では小児からの分離菌が半数以上を占め, 一方, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* では高齢成人からの分離菌が半数以上を占めた。

### 2. グラム陽性菌に対する抗菌薬感性率の比較 (表 2)

#### i) *S. aureus*

MSSA では小児分離株で高齢成人分離株と比較し CLDM の感性率が有意に低く ( $P=0.009$ ), EM の感性率に低い傾向がみられた ( $P=0.030$ )。MRSA では小児分離株において非高齢成人, 高齢成人分離株と比較し LVFX の感性率が有意に高く ( $P=0.011$ ,  $P<0.001$ ), MINO の感性率が非高齢成人分離株と比較し有意に高かった ( $P=0.016$ )。

#### ii) *S. pneumoniae*

非髄膜炎基準では各抗菌薬の感性率に差はなかったが, 髄膜炎基準では小児分離株で PCG の感性率が非高齢成人分離株と比較し有意に低く ( $P=0.013$ ), 高齢成人分離株と比較し低い傾向がみられた ( $P=0.017$ )。小児分離株に対する MEPM の感性率は 77.4% であった。

### 3. グラム陰性菌に対する抗菌薬感性率の比較 (表 3)

#### i) *H. influenzae*

各年齢層において感性率に有意な差はみられなかったが, 小児, 高齢成人分離株において ABPC/SBT の感性率が 80% 未満であった。各年齢層の分離株において第 3 世代以降のセファロsporin 系抗菌薬と MEPM, LVFX の感性率は 100% であった。

#### ii) *E. coli*

小児, 高齢成人分離株で非高齢成人分離株と比較し CTRX ( $P=0.004$ ,  $P<0.001$ ), CFPM ( $P=0.015$ ,  $P<0.001$ )

表2 グラム陽性菌に対する各抗菌薬の年齢層別感性率の比較

菌種 (株数)	薬剤感性率 (%)			P*		
	15歳未満	15-64歳	65歳以上	15歳未満 vs 15-64歳	15歳未満 vs 65歳以上	15-64歳 vs 65歳以上
MSSA (279)	n=54	n=91	n=134			
ABPC	37.0	49.5	44.8	n.s.	n.s.	n.s.
CEZ	100.0	100.0	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
IPM/CS	100.0	100.0	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
GM	79.6	81.3	85.8	n.s.	n.s.	n.s.
EM	61.1	73.6	76.9	n.s.	0.030	n.s.
LVFX	85.2	86.8	91.0	n.s.	n.s.	n.s.
MINO	100.0	98.9	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
CLDM	61.1	74.7	80.6	n.s.	0.009	n.s.
ST	100.0	100.0	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
MRSA (190)	n=38	n=32	n=120			
GM	55.3	50.0	69.2	n.s.	n.s.	n.s.
ABK	100.0	100.0	98.3	n.s.	n.s.	n.s.
LVFX	36.8	9.4	10.0	0.011	<0.001	n.s.
MINO	92.1	68.8	80.8	0.016	n.s.	n.s.
VCM	100.0	100.0	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
TEIC	100.0	100.0	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
LZD	100.0	100.0	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
DAP	100.0	100.0	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
ST	100.0	100.0	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
RFP	100.0	96.9	99.2	n.s.	n.s.	n.s.
<i>S. pneumoniae</i> (151)	n=84	n=20	n=47			
髄膜炎基準						
PCG	42.9	75.0	66.0	0.013	0.017	n.s.
CTRX	90.5	95.0	91.5	n.s.	n.s.	n.s.
非髄膜炎基準						
PCG	98.8	100.0	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
CTM	58.3	85.0	76.6	n.s.	n.s.	n.s.
CTRX	98.8	100.0	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
CFPM	95.2	95.0	93.6	n.s.	n.s.	n.s.
MEPM	77.4	95.0	89.4	n.s.	n.s.	n.s.
EM	11.9	20.0	14.9	n.s.	n.s.	n.s.
AZM	15.5	20.0	14.9	n.s.	n.s.	n.s.
LVFX	98.8	100.0	97.9	n.s.	n.s.	n.s.
CLDM	50.0	55.0	44.7	n.s.	n.s.	n.s.

\*Fisherの正確確率検定

n.s.: not significant, vs: versus

PCG Penicillin G, ABPC Ampicillin, ABPC/SBT Ampicillin/Sulbactam, PIPC/TAZ Piperacillin/Tazobactam, CEZ Cefazolin, CTM Cefotiam, CAZ Ceftazidime, CTRX Ceftriaxone, CFPM Cefepime, CPZ/SBT Cefoperazone/Sulbactam, IPM/CS Imipenem/Cilastatin, MEPM Meropenem, DRPM Doripenem, GM Gentamicin, AMK Amikacin, ABK Arbekacin, EM Erythromycin, CAM Clarithromycin, AZM Azithromycin, CPFY Ciprofloxacin, LVFX Levofloxacin, MINO Minocycline, CLDM Clindamycin, VCM Vancomycin, TEIC Teicoplanin, LZD Linezolid, DAP Daptomycin, ST Trimethoprim/Sulfamethoxazole, RFP Rifampicin

の感性率が有意に低かった。小児分離株で非高齢成人分離株と比較し ABPC/SBT ( $P=0.015$ ) と ST 合剤 ( $P=0.007$ ) の感性率が有意に低かった。高齢成人分離株で非高齢成人分離株と比較し CEZ ( $P<0.001$ ), CTM ( $P<0.001$ ), LVFX ( $P<0.001$ ), FOM ( $P=0.001$ ) の感性率が有意に低かった。

iii) *P. aeruginosa*

各年齢層において感性率に有意な差はみられなかった。カルバペネム系抗菌薬および CPZ/SBT, CPFY 以外では、各年齢層における感性率は 90% 以上であった。小児分離株に対するカルバペネム系抗菌薬の感性率は 85.0% であった。

表3 グラム陰性菌に対する各抗菌薬の年齢層別感性率の比較

菌種 (株数)	薬剤感性率 (%)			P*		
	15歳未満	15-64歳	65歳以上	15歳未満 vs 15-64歳	15歳未満 vs 65歳以上	15-64歳 vs 65歳以上
<i>H. influenzae</i> (200)	n=137	n=22	n=41			
ABPC/SBT	70.8	81.8	65.9	n.s.	n.s.	n.s.
CTM	57.7	63.6	48.8	n.s.	n.s.	n.s.
CTRX	100.0	100.0	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
CFPM	100.0	100.0	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
MEPM	100.0	100.0	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
CAM	92.7	86.4	80.5	n.s.	n.s.	n.s.
LVFX	100.0	100.0	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
<i>E. coli</i> (463)	n=37	n=109	n=317			
ABPC/SBT	48.6	71.6	60.3	0.015	n.s.	n.s.
PIPC/TAZ	97.3	94.5	97.2	n.s.	n.s.	n.s.
CEZ	83.8	89.9	72.9	n.s.	n.s.	<0.001
CTM	89.2	98.2	79.2	n.s.	n.s.	<0.001
CTRX	89.2	100.0	79.8	0.004	n.s.	<0.001
CFPM	91.9	100.0	80.8	0.015	n.s.	<0.001
MEPM	100.0	100.0	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
AMK	100.0	100.0	100.0	n.s.	n.s.	n.s.
LVFX	70.3	85.3	61.5	n.s.	n.s.	<0.001
MINO	91.9	93.6	92.4	n.s.	n.s.	n.s.
ST	64.9	86.2	76.7	0.007	n.s.	n.s.
FOM	89.2	98.2	88.6	n.s.	n.s.	0.001
<i>P. aeruginosa</i> (154)	n=20	n=37	n=97			
PIPC/TAZ	95.0	97.3	97.9	n.s.	n.s.	n.s.
CAZ	95.0	94.6	96.9	n.s.	n.s.	n.s.
CPZ/SBT	90.0	89.2	90.6	n.s.	n.s.	n.s.
CFPM	95.0	91.9	92.8	n.s.	n.s.	n.s.
MEPM	85.0	94.6	92.8	n.s.	n.s.	n.s.
DRPM	85.0	97.3	96.9	n.s.	n.s.	n.s.
AMK	100.0	91.9	97.9	n.s.	n.s.	n.s.
CPFX	100.0	91.9	89.7	n.s.	n.s.	n.s.

\*Fisherの正確確率検定

n.s. : not significant, vs : versus

PCG Penicillin G, ABPC Ampicillin, ABPC/SBT Ampicillin/Sulbactam, PIPC/TAZ Piperacillin/Tazobactam, CEZ Cefazolin, CTM Cefotiam, CAZ Ceftazidime, CTRX Ceftriaxone, CFPM Cefepime, CPZ/SBT Cefoperazone/Sulbactam, IPM/CS Imipenem/Cilastatin, MEPM Meropenem, DRPM Doripenem, GM Gentamicin, AMK Amikacin, ABK Arbekacin, EM Erythromycin, CAM Clarithromycin, AZM Azithromycin, CPFX Ciprofloxacin, LVFX Levofloxacin, MINO Minocycline, CLDM Clindamycin, VCM Vancomycin, TEIC Teicoplanin, LZD Linezolid, DAP Daptomycin, ST Trimethoprim/Sulfamethoxazole, RFP Rifampicin

表4 临床上問題となる耐性菌の年齢層別分離率

耐性菌	年齢層別耐性菌分離数 (%)			P*		
	15歳未満	15-64歳	65歳以上	15歳未満 vs 15-64歳	15歳未満 vs 65歳以上	15-64歳 vs 65歳以上
MRSA	38 (41.3)	32 (26.0)	120 (47.2)	0.019	n.s.	<0.001
PRSP	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	n.s.	n.s.	n.s.
BLNAR	21 (15.3)	0 (0.0)	13 (31.7)	0.025	n.s.	0.002
ESBL産生 <i>E. coli</i>	3 (8.1)	0 (0.0)	61 (19.2)	0.015	n.s.	<0.001
MBL産生 <i>P. aeruginosa</i>	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	n.s.	n.s.	n.s.

\*Fisherの正確確率検定

n.s. : not significant, vs : versus

#### 4. 臨床上問題となる耐性菌分離率の比較 (表 4)

MRSA 分離率は非高齢成人分離株と比較し小児分離株で高い傾向がみられ ( $P=0.019$ ), 高齢成人分離株で有意に高かった ( $P<0.001$ ). BLNAR 分離率は非高齢成人分離株と比較し小児分離株で高い傾向がみられ ( $P=0.025$ ), 高齢成人分離株で有意に高かった ( $P=0.002$ ). ESBL 産生 *E. coli* 分離率は非高齢成人分離株と比較し小児, 高齢成人分離株で有意に高かった ( $P=0.015$ ,  $P<0.001$ ).

#### 考 察

今回調査対象となった病原微生物は, 年齢層別の分離比率に差がみられた. *S. pneumoniae* と *H. influenzae* は小児の分離比率が高く, 小児では保菌率が高い<sup>10)</sup>とする過去の報告と同様であった. 集団保育などの生活環境が保菌率に影響しており感受性にも影響する<sup>11)</sup>との報告があり注意を要する. これらの病原微生物は市中感染症の主要な病原微生物でもあり, 小児においては市中での伝播により, これらの病原微生物が獲得されたものと推測される. 一方, 65歳以上の高齢者では *S. aureus* や *E. coli*, *P. aeruginosa* の分離比率が高かった. これらは, 医療関連感染の原因菌として比較的検出頻度の高い病原微生物<sup>12)</sup>であり, 医療施設における曝露および感染伝播がその要因と推測される.

各検出菌において一部の抗菌薬感受性, 臨床上問題となる耐性菌に小児分離株, 非高齢成人分離株, 高齢成人分離株で相違がみられた. グラム陽性菌では黄色ブドウ球菌の MRSA 分離率が小児と高齢成人で高かった. 分離率は 40% 以上であり, 小児や高齢成人で黄色ブドウ球菌感染が疑われる場合には, empiric therapy において MRSA をカバーする必要性が高いと考えられる. また, *S. aureus* において小児分離株で成人分離株と比べ MRSA に対する LVFX, MINO の感性率が高く, 小児において MRSA に対するニューキノロン系抗菌薬やテトラサイクリン系抗菌薬の感性率が高いとする過去の報告<sup>13)</sup>と一致していた. 小児に対しては副作用や保険適応によりニューキノロン系抗菌薬とテトラサイクリン系抗菌薬の使用は制限されており, 使用頻度が低いこともその一因と推測される. 一方で, MSSA に対しては小児分離株において EM と CLDM の感性率が低かった. 黄色ブドウ球菌は EM に対して抗菌薬曝露により耐性化を獲得する<sup>14)</sup>が CLDM に対しても交差耐性を獲得する<sup>15)</sup>とされており, 小児におけるマクロライド系抗菌薬の使用頻度の高さが感性率の低下に影響していると推測され, 小児において MSSA 感染症の初期治療に CLDM を使用する際には注意を要する. 非高齢成人, 高齢成人分離株と比べ有意差はないものの *S. pneumoniae* に対する MEPM の感性率は小児分離株で低く 80% を下回った.

小児分離株において *S. pneumoniae* に対する MEPM の MIC<sub>90</sub> は 0.5 µg/mL であり他のカルバペネム系抗菌薬と比較して高い<sup>16)</sup>と報告されており, 特に肺炎球菌性髄膜炎が疑われる際の empiric therapy において注意が必要である. また, *S. pneumoniae* に対する髄膜炎基準での PCG の感性率は小児分離株で低かった. 髄膜炎基準での PCG に対する小児分離株の感性率は改善している<sup>16)</sup>と報告されているが, 当院において小児分離株の感性率は依然として低く, 施設や地域で差が生じている可能性が考えられた. *S. pneumoniae* では, 肺炎球菌ワクチンの定期接種化に伴い検出される莢膜型や抗菌薬感受性に変化が生じた<sup>17)</sup>との報告があり, ワクチン普及に伴う今後の感受性の変化にも注意を要する.

グラム陰性菌では, *H. influenzae* に対する抗菌薬の感性率に有意な差はみられなかったが, 小児分離株と高齢成人分離株で ABPC/SBT の感性率が低かった. ABPC/SBT は市中肺炎に対する第一選択薬として年齢に関わらず推奨される<sup>18)</sup>が, 小児患者や高齢成人患者に対する使用には注意すべきである. また, BLNAR の検出率は小児と高齢成人で高かった. 一方で小児患者の  $\beta$ -lactamase producing amoxicillin/clavulanate resistant *H. influenzae* (BLPACR) 分離率の増加が報告されており<sup>16)</sup>, BLNAR のみならず BLPACR の分離率も今後はモニタリングが必要である. *E. coli* では小児分離株, 高齢成人分離株と非高齢成人分離株の間に多くの抗菌薬, 特にカルバペネム系抗菌薬を除く  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の感性率に差がみられており, *E. coli* による感染症を疑う場合の empiric therapy において有用な情報となった. また, ESBL 産生 *E. coli* の分離率は小児分離株, 高齢成人分離株で非高齢成人分離株と比べて高く, ESBL 産生 *E. coli* 分離率の差が感性率の違いに大きく影響したと考えられる. 小児の上部尿路感染症の原因菌として *E. coli* に占める ESBL 産生株の検出率は増加しており<sup>19)</sup>, 小児における ESBL 産生 *E. coli* 検出率の更なる増加にも注意が必要である. *E. coli* では小児分離株で非高齢成人分離株と比べ ST 合剤の感性率が低く, 高齢成人分離株で非高齢成人分離株と比べ LVFX の感性率が低かった. 過去の検討では, *E. coli* の薬剤耐性化と抗菌薬曝露歴の関連が報告されている<sup>20-22)</sup>が, 小児では尿路感染症予防に ST 合剤<sup>23)</sup>が使用されており, ニューキノロン系抗菌薬は近年抗菌スペクトラムを拡大した新薬の上市もあり高齢者の細菌感染症に汎用される. このような抗菌薬による選択圧の違いが感受性に影響した可能性もある. *P. aeruginosa* においては汎用されるカルバペネム系抗菌薬の感性率が小児分離株で 90% を下回っていた. 緑膿菌感染症はしばしば難治化するため, 小児において緑膿菌感染症を疑う場合の初期抗菌薬は慎重に選択すべきである.

本検討では年齢層別化アンチバイオグラムの臨床利用を考慮して1年間で得られた感受性データをもとに小児、非高齢成人、高齢成人で各菌種の感性率を検討したが、感性率をより細分化した年齢区分で検討するには菌株検出数が不十分であった。同様に、入院と外来の分離株を分けて検討するには菌株検出数が不足していた。坂野ら<sup>24)</sup>は *S. pneumoniae* においてはPCGに対する耐性率を3歳未満と3歳以上15歳未満で比較した結果、3歳未満の群でPSSPの割合が低くPRSPの割合が高い傾向があると報告している。また、緑膿菌に対するβ-ラクタム系抗菌薬のMIC分布が入院と外来の分離株で異なるとの報告がある<sup>25)</sup>。しかし、単施設かつ単年で年齢区分を細分化し、入院外来別に抗菌薬感受性を比較する検討の実施は困難であり、例えば同地域内における複数施設からの感受性データをもとに検討する、データ解析期間を長くするなどの工夫が必要である。また、Saxenaら<sup>2)</sup>は、担癌患者に限定した検討において多くの菌種で加齢に伴い感受性が低下すると報告しており、施設の患者特性なども感受性に影響を与え得る。今後は様々な地域や施設からのデータの集積が期待される。

今回の検討では各検出菌における抗菌薬感受性に年齢層による相違がみられており、小児においては *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* で、高齢成人においては *H. influenzae* と *E. coli* で、それぞれの empiric therapy に汎用される抗菌薬の感性率が低下していた。また、小児分離株と高齢成人分離株において非高齢成人分離株と比較して感性率が低い抗菌薬が多くみられ、通常のアンチバイオグラムでは小児患者と高齢成人患者の感性率を過大評価する可能性がある。耐性菌分離率も年齢層により異なっており、empiric therapy において考慮すべき耐性菌の分離率に差があることが明らかとなった。このように各年齢層の患者を診療する施設では、年齢層別化アンチバイオグラムに基づく抗菌薬投与が empiric therapy を適切に行う上での一助となると考えられた。また、抗菌薬の感受性は院内の感染対策や抗菌薬による選択圧、ワクチン接種などにより経時的に変化するため、定期的に年齢層別化アンチバイオグラムを作り直す必要があり、その評価は耐性菌発現動向の把握にも繋がる。今後は施設や地域における年齢層別化アンチバイオグラムの導入と活用により、更に適切な empiric therapy の実施が期待される。

謝辞：本研究に協力頂きました中央臨床検査部の金谷和美氏と河村佳江氏に深謝致します。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文 献

- 1) 二本芳人, 賀来満夫, 青木洋介, 川口辰哉, 小阪直史, 関雅文, 他: 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドライン. 環境感染誌 2017; 32(5): 巻頭.
- 2) Saxena S, Ansari SK, Raza MW, Dutta R: Antibiograms in resource limited settings: Are stratified antibiograms better? Infect Dis 2016; 48(4): 299-302.
- 3) Prabhash K, Bajpai J, Gokarn A, Arora B, Kurkure PA, Medhekar A, et al.: Comparison of isolates and antibiotic sensitivity pattern in pediatric and adult cancer patients; is it different? Indian J Cancer 2014; 51(4): 496-501.
- 4) Jones R, Biedenbach D, Beach M: Influence of patient age on the susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolates in North America (2000-2001): report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 46(1): 77-80.
- 5) Kirby J, Fritsche T, Jones R: Influence of patient age on the frequency of occurrence and antimicrobial resistance patterns of isolates from hematology/oncology patients: report from the Chemotherapy Alliance for Neutropenics and the Control of Emerging Resistance Program (North America). Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 56(1): 75-82.
- 6) Swami SK, Banerjee R: Comparison of hospital-wide and age and location - stratified antibiograms of *S. aureus*, *E. coli*, and *S. pneumoniae*: age- and location-stratified antibiograms. Springerplus 2013; 2(1): 63.
- 7) 國吉保孝, 田代 実: 2005年~2011年までに呼吸器臨床検体から分離された肺炎球菌の感受性に関する検討. 日プライマリアケア連会誌 2015; 38(4): 345-8.
- 8) 石黒千晶, 東川正宗, 小野里かおり, 谷村 忍, 加藤慶子, 藤原 卓, 他: 三重県伊勢地区における肺炎球菌の抗菌薬剤感受性および莢膜血清型の検討. 小児科臨床 2009; 62(11): 2369-77.
- 9) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplant 2013; 48(3): 452-8.
- 10) 橋田光一, 塩盛輝夫, 實地信介, 北村拓朗, 宇高 毅, 鈴木秀明: 保育施設園児における鼻咽腔インフルエンザ菌と肺炎球菌の検討. 日耳鼻 2006; 109(12): 821-9.
- 11) 松本歩美, 細矢光亮, 片寄雅彦, 村井弘通, 川崎幸彦, 佐藤 敬, 他: 小児の上咽頭から分離された *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* の薬剤耐性化の現況. 感染症誌 2004; 78(6): 482-9.
- 12) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業: 公開情報 2016年1月~12月 年報 院内感染対策サーベイランス 検査部門: [https://janis.mhlw.go.jp/report/open\\_report/2016/3/1/ken\\_Open\\_Report\\_201600.pdf](https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2016/3/1/ken_Open_Report_201600.pdf): 2018年9月11日現在
- 13) David MZ, Crawford SE, Boyle-Vavra S, Hostetler MA, Kim DC, Daum RS: Contrasting pediatric and adult methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. Emerg Infect Dis 2006; 12(4): 631-7.
- 14) 遠藤菊太郎, 中島良徳: マクロライド系薬剤. 日本臨牀 1997; 55(5): 1238-44.
- 15) 松岡真由美: 黄色ブドウ球菌におけるマクロライド系抗生物質耐性に関する研究. 薬学雑誌 2000; 120(4): 374-86.
- 16) 渡辺 彰, 岩田 敏, 坂田 宏, 佐藤吉壮, 鈴木賢二, 宮下修行, 他: 小児感染症分離株における感受性サーベイランス. 日化療会誌 2018; 66(3): 341-50.
- 17) Miyazaki H, Shibuya R, Midorikawa N, Chang B, Ohnishi M, Matsumoto T: Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Japan after introduction of the routine immunization program. J Infect Chemother 2017; 23(4): 234-40.
- 18) 三笠桂一, 青木信樹, 青木洋介, 阿部修一, 岩田 敏, 尾内一信, 他: JAID/JSC 感染症治療ガイドライン—呼吸器

- 感染症一. 日化療会誌 2014; 62(1): 1-109.
- 19) 永田裕子, 古瀬昭夫, 入江慎二, 加納恭子, 河崎達弥, 澤田貴彰, 他: ESBL (Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase) 産生菌と ESBL 非産生菌による上部尿路感染症の臨床的解析. 小児腎誌 2015; 28(1): 37-42.
- 20) Bryce A, Hay A, Lane I, Thornton H, Wootton M, Costelloe C: Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care systematic review and meta-analysis. BMJ 2016; 352: i939.
- 21) Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay A: Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010; 340: c2096.
- 22) The RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, *et al.*: Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. N Engl J Med 2014; 370(25): 2367-76.
- 23) 山本新吾, 石川清仁, 速見浩士, 中村匡宏, 宮入 烈, 星野 直, 他: JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015 一尿路感染症・男性性器感染症一. 日化療会誌 2016; 64(1): 1-30.
- 24) 坂野 堯, 捻橋紀久, 古江健樹, 木下義久, 小野浩明, 大田敏之: 1997 年から 2006 年までに分離されたインフルエンザ菌, 肺炎球菌の薬剤耐性推移. 感染症誌 2009; 83(4): 347-54.
- 25) 井口光孝, 望月まり子, 八木哲也, 大川浩永, 島崎 豊, 大塚由美子, 他: 愛知県において分離された緑膿菌の薬剤感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot 2013; 66(4): 211-25.

[連絡先: 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1丁目1番地  
金沢医科大学病院薬剤部 西田祥啓  
E-mail: yoshi-n@kanazawa-med.ac.jp]

### *Feasibility and Value of Developing an Age-stratified Antibiogram*

Yoshihiro NISHITA<sup>1,2)</sup>, Masatoshi TAGA<sup>1,2)</sup>, Yasuhiro KAWAI<sup>2,3)</sup>, Yoko NODA<sup>2)</sup>,  
Yoshiko NAKAGAWA<sup>2)</sup>, Yoshitsugu IINUMA<sup>2,3)</sup> and Osamu NIWA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pharmacy, Kanazawa Medical University Hospital,

<sup>2)</sup>Department of Infection Control and Prevention, Kanazawa Medical University Hospital,

<sup>3)</sup>Department of Infectious Disease, Kanazawa Medical University

#### Abstract

The aim of the current study was to investigate the significance of an age-stratified anti-biogram. We compared the antimicrobial susceptibility rates of the most common bacteria isolated from children, non-elderly adults, and elderly adults in our hospital between April 2015 and March 2016: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*.

In gram-positive bacteria, the bacteria isolated from children showed significant differences compared to those from the adult groups as follows: methicillin-sensitive *S. aureus* showed lower sensitivity to macrolides; methicillin-resistant *S. aureus* showed higher sensitivities to levofloxacin (LVFX) and minocycline; and *S. pneumoniae* showed lower sensitivity to penicillin G with the meningitis criteria. No significant differences were observed between the non-elderly and elderly groups. In gram-negative bacteria, the bacteria isolated from children and elderly adults showed relatively lower sensitivities than those from non-elderly adults. In particular, *E. coli* showed lower sensitivities to multiple kinds of drugs, including ampicillin/sulbactam, cephem antibiotics, LVFX, trimethoprim/sulfamethoxazole, and fosfomycin. The isolation rate of drug-resistant bacteria was the lowest in the non-elderly group, which implies the necessity for care and attention in empiric therapy for children and the elderly. Our results suggested that developing an age-stratified antibiogram would be useful in treating infectious diseases, especially in empiric therapy for children and elderly adults.

---

Key words: empiric therapy, antibiogram, age-stratification