

中部地方で分離された *Haemophilus influenzae* の 感受性サーベイランス (2014~2015年)

中部アンチバイオグラム研究会
富山化学工業株式会社総合研究所,
富山化学工業株式会社臨床開発室

田中知暁・野村伸彦
富山化学工業株式会社総合研究所

坂本純子
富山大学附属病院検査・輸血細胞治療部

満山順一
富山化学工業株式会社臨床開発室

山本善裕
富山大学附属病院感染症科

太田浩敏
岐阜大学医学部附属病院検査部

飛田征男
福井大学医学部附属病院検査部

波多野正和
中濃厚生病院検査科

岩崎博道
福井大学医学部附属病院感染制御部

八島繁子
岐阜県立多治見病院臨床検査科

大野智子
愛知医科大学病院感染制御部

森田恵理
岐阜赤十字病院検査部

山岸由佳・三嶋廣繁
愛知医科大学病院感染症科

柴田尚宏
東濃厚生病院感染症科

(2017年1月16日受付)

岐阜, 愛知, 富山及び福井県下の医療施設において, 2014~2015年に分離・同定された *Haemophilus influenzae* 175株の各種抗菌薬に対する感受性, 血清型, β -lactamase (BL) 産生の有無及びpenicillin-binding protein 3をコードする *ftsI* 遺伝子変異の有無, TEM型BL産生遺伝子の有無について検討した。

使用した *H. influenzae* 175株の内訳は, 成人由来が93株 (53.1%), 小児由来が82株 (46.9%) であった。分離材料は, 痰由来が86株 (49.1%), 咽頭由来が57株

(32.6%), 鼻汁・鼻腔由来が21株 (12.0%) であった。

各種抗菌薬のMIC₉₀は, tosulfoxacinで0.0156 μ g/mL, garenoxacin, levofloxacin及び pazufloxacinで0.0313 μ g/mL, moxifloxacinで0.0625 μ g/mL, tazobactam/piperacillinで0.125 μ g/mL, ceftriaxoneで0.25 μ g/mL, meropenem, minocycline及びcefditorenで0.5 μ g/mL, tebipenem, ceftoramで1 μ g/mL, cefotaxime, azithromycinで2 μ g/mL, piperacillinで4 μ g/mL, sulbactam/ampicillinで8 μ g/mL, amoxicillin, clavulanic acid/amoxicillin (1:2及び1:14), ampicillin, cefdinir及びclarithromycinで16 μ g/mLであった。

薬剤感受性及びBL産生の有無を指標に*H. influenzae* 175株を分類すると, β -lactamase non-producing ampicillin-susceptible *H. influenzae* (BLNAS)は47株 (26.9%), β -lactamase non-producing ampicillin-intermediately resistant *H. influenzae* (BLNAI)は31株 (17.7%), β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR)は72株 (41.1%), β -lactamase producing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLPAR)は17株 (9.7%), β -lactamase producing amoxicillin/clavulanic acid-resistant *H. influenzae* (BLPACR)は8株 (4.6%)であった。一方, *ftsI*遺伝子の変異及びTEM型BL産生遺伝子の有無に基づき*H. influenzae* 175株を分類すると, gBLNASは29株 (16.6%), gLow-BLNARは7株 (4.0%), gBLNARは114株 (65.1%), gBLPARは13株 (7.4%), gBLPACR-Iは1株 (0.6%), gBLPACR-IIは11株 (6.3%)であった。

小児由来*H. influenzae* 82株の血清型別分離株数及び頻度はnon-typeableが79株 (96.3%)で最も多く, f型が2株 (2.4%), b型が1株 (1.2%)であった。

今回の検討では, 過去の検討と比較して小児由来株における*H. influenzae* type b (Hib)の比率が減少し, 2013年以降定期接種化したHibワクチンの影響が認められた。一方, 感受性動向には大きな変化は認められず, BLNARの増加傾向は収束したように思われたが, 依然高頻度を維持している。我々は, 地域に根差したサーベイランスとしてこれまで定期的に感受性報告を実施してきた。抗菌薬の適正使用の一助となるべく, 今後も地域の感受性動向を把握していくことが重要であると考え。

Haemophilus influenzae は, *Streptococcus pneumoniae* 及び *Moraxella catarrhalis* と並んで主要な小児感染症の原因菌の一つであり, 呼吸器感染症や中耳炎, また細菌性髄膜炎の原因菌となっている^{1,2,3}。近年, 特に2000年代半ば頃に急激に ampicillin 耐性株である β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR)が増加し, その後40%前後の比率で推移している⁴。一方で, *H. influenzae*は菌体を覆う莢膜の有無によって莢膜株と無莢膜株に分類され, 莢膜型は莢膜多糖体の構造の違いによってaからf型に分類される。その中で, 化膿性髄膜炎

や喉頭蓋炎, 関節炎, 肺炎・膿胸などの侵襲性感染症の95%はb型によって引き起こされる⁵。本邦では2008年12月より*H. influenzae* type b (Hib)ワクチンの任意接種が開始され, 2010年11月には, 5歳未満の小児に対しては全国的に公費助成の対象となった。その結果, 公費助成前と比べて髄膜炎が92%, 菌血症を伴う非髄膜炎は82%減少した⁶。ワクチン導入によってHib感染症が激減する一方で, 侵襲性のnon-typeable *H. influenzae* (NTHi)やtype b以外の莢膜株 (non-Hib)の増加が国内外で報告されている^{7,8}。

我々は, これまでに1999~2000年, 2005~

2006年及び2009～2010年に岐阜県もしくは愛知県下の医療機関より分離された*H. influenzae*の分離状況並びに薬剤感受性を測定し、地域を限定したサーベイランスを実施してきた^{9,10)}。今回、我々は2014～2015年に富山県及び福井県を加えた中部地方の医療機関より分離された*H. influenzae*の血清型及び各種抗菌薬に対する感受性を測定すると共に、 β -lactamase (BL) 産生の有無及びpenicillin-binding protein 3 (PBP3) をコードする*ftsI*遺伝子変異の有無、TEM型BL産生遺伝子の有無について検討した。また、これまで報告した薬剤感受性と比較し、その感受性動向を調べたので報告する。

I. 材料及び方法

1. 使用菌株

2014年9月～2015年3月に愛知医科大学病院、岐阜大学医学部附属病院、岐阜県立多治見病院、岐阜赤十字病院、中濃厚生病院、富山大学附属病院及び福井大学医学部附属病院において分離された*H. influenzae* 175株を用いた。各菌株については連結不可能匿名化されている。各施設でマイクロバンクに保存した菌株は、寒天平板上で増菌し、5代継代以内の単一コロニーを各測定に使用した。

2. 使用抗菌薬

Ampicillin (ABPC), sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), amoxicillin (AMPC), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), piperacillin (PIPC), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), ceftemam (CFTM), cefditoren (CDTR), cefdinir (CFDN), ceftriaxone (CTRX), cefotaxime (CTX), meropenem (MEPM), tebipenem (TBPM), tosufloxacin (TFLX), garenoxacin (GRNX), levofloxacin (LVFX), pazufloxacin (PZFX), moxifloxacin (MFLX),

azithromycin (AZM), clarithromycin (CAM), minocycline (MINO) の計21薬剤を用いた。SBT/ABPCはABPC換算、CVA/AMPCはAMPC換算、TAZ/PIPCはPIPC換算として最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) を測定した。なお、SBT/ABPCは1:2の濃度比、CVA/AMPCは1:2及び1:14の濃度比、TAZ/PIPCはTAZ濃度固定 (4 μ g/mL) 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) の方法¹¹⁾に従い、*Haemophilus* test medium (HTM) を用いた微量液体希釈法で行った。

CLSIのブレイクポイント¹²⁾を参考に、*H. influenzae*を以下のように分類した。すなわち、BL非産生でABPCのMICが1 μ g/mL以下の株を β -lactamase non-producing ampicillin-susceptible *H. influenzae* (BLNAS), 2 μ g/mLの株を β -lactamase non-producing ampicillin-intermediately resistant *H. influenzae* (BLNAI), 4 μ g/mL以上の株をBLNAR, BL産生でCVA/AMPC (1:2)のMICが4 μ g/mL以下の株を β -lactamase producing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLPAR), 8 μ g/mL以上の株を β -lactamase producing amoxicillin/clavulanic acid-resistant *H. influenzae* (BLPACR) とした。なお、BL産生能は「ニトロセフィン (Oxoid)」を用い、ニトロセフィンスポットプレート法により確認した。

4. *ftsI*遺伝子の変異、TEM型BL産生遺伝子に関する検討

「インフルエンザ菌遺伝子検出試薬」(湧永製薬)を用いてPBP3をコードしている*ftsI*遺伝子の変異及びTEM型BL産生遺伝子の有無を確認し、生方らの報告¹³⁾を参考にgBLNAS, gLow-BLNAR, gBLNAR, gBLPAR, gBLPACR-I, gBLPACR-IIの6種類に分類した。

表1. 血清型別分離株数及び頻度

血清型	全体 (175 株)	成人由来 (93 株)	小児由来 (82 株)
non-typeable	169 (96.6%)	90 (96.8%)	79 (96.3%)
a 型	—	—	—
b 型	1 (0.6%)	—	1 (1.2%)
c 型	—	—	—
d 型	—	—	—
e 型	1 (0.6%)	1 (1.1%)	—
f 型	4 (2.3%)	2 (2.2%)	2 (2.4%)

5. 血清型判別

血清型の判別には、「インフルエンザ菌莢膜型別用免疫血清「生研」(デンカ生研)」を用いた。

II. 結果

1. 被験菌株の背景と血清型

2014～2015年に分離された*H. influenzae* 175株の分離施設の内訳は、愛知医科大学病院30株、岐阜大学医学部附属病院20株、岐阜赤十字病院12株、岐阜県立多治見病院30株、中濃厚生病院59株、富山大学附属病院21株、福井大学医学部附属病院3株であった。

年齢別分離株数及び頻度は、0～2歳41株(23.4%)、3～5歳28株(16.0%)、6～15歳13株(7.4%)、16～64歳35株(20.0%)、65～74歳22株(12.6%)、75歳以上36株(20.6%)であり、16歳未満の小児由来株が82株(46.9%)、16歳以上の成人由来株が93株(53.1%)であった。また、外来患者由来株が95株(54.3%)、入院患者由来株が80株(45.7%)であった。材料別分離株数及び頻度は、痰由来86株(49.1%)、咽頭由来57株(32.6%)、鼻汁・鼻腔由来21株(12.0%)、気管支洗浄液由来3株(1.7%)、血液由来3株(1.7%)、その他5株(2.9%)であった。

血清型別分離株数及び頻度は、non-typeableが169株(96.6%)で最も多く、次いでf型4株(2.3%)、

b型1株(0.6%)、e型1株(0.6%)の順であった。そのうち、小児由来*H. influenzae* 82株の血清型別分離株数及び頻度は、non-typeableが79株(96.3%)で最も多く、f型が2株(2.4%)、b型が1株(1.2%)であった(表1)。

2. 耐性分類別分離頻度

H. influenzae 175株の耐性分類別分離株数及び頻度を表2に示す。*H. influenzae* 175株の薬剤感受性に基づく耐性分類別分離株数及び頻度は、BLNAS 47株(26.9%)、BLNAI 31株(17.7%)、BLNAR 72株(41.1%)、BLPAR 17株(9.7%)及びBLPACR 8株(4.6%)であった。一方、遺伝子に基づく耐性分類別分離株数及び頻度は、gBLNAS 29株(16.6%)、gLow-BLNAR 7株(4.0%)、gBLNAR 114株(65.1%)、gBLPAR 13株(7.4%)、gBLPACR-I 1株(0.6%)及びgBLPACR-II 11株(6.3%)であった。

3. 各種抗菌薬に対する感受性

H. influenzae 175株並びに成人由来株93株及び小児由来株82株に対する各種抗菌薬のMIC分布、MIC₅₀及びMIC₉₀を表3に示す。

各種抗菌薬のMIC₉₀は、TFLXで0.0156μg/mL、GRNX、LVFX及びPZFXで0.0313μg/mL、MFLXで0.0625μg/mL、TAZ/PIPCで0.125μg/mL、CTRXで

表2. 耐性分類別分離株数及び頻度

耐性分類	分離株数 (分離頻度)	
	感受性分類	遺伝子分類
BLNAS / gBLNAS	47 (26.9%)	29 (16.6%)
— / gLow-BLNAR	—	7 (4.0%)
BLNAI + BLNAR / gBLNAR	103 (58.9%)	114 (65.1%)
BLPAR / gBLPAR	17 (9.7%)	13 (7.4%)
— / gBLPACR-I	—	1 (0.6%)
BLPACR / gBLPACR-II	8 (4.6%)	11 (6.3%)

0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MEPM, MINO 及び CDTR で 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, TBPM 及び CFTM で 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CTX 及び AZM で 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, PIPC で 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, SBT/ABPC で 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AMPC, CVA/AMPC (1:2 及び 1:14), ABPC, CFDN 及び CAM で 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また, 成人由来株及び小児由来株間で2管以上MICの差が認められた薬剤はAMPC, CVA/AMPC (1:2 及び 1:14) 及びABPCであり, それぞれ成人由来株に対するMIC₅₀が2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に対し, 小児由来株に対するMIC₅₀は8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

また, 薬剤感受性に基づく各耐性分類に対する各種抗菌薬のMIC分布, MIC₅₀及びMIC₉₀を表4に示す。 β -ラクタム系抗菌薬においてBLNASに対するMIC₉₀は, PIPCが $\leq 0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$, TAZ/PIPC及びCTR_Xが0.0625 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 次いでCDTR及びMEPMが0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と良好であった。一方, BLNARに対するMIC₉₀は, PIPC及びTAZ/PIPCが0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 次いでCDTR及びCTR_Xが0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, BLPARに対するMIC₉₀は, TAZ/PIPCが0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 次いでCDTR, CTR_X, MEPM及びTBPMが0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。 β -ラクタム系抗菌薬の中で, BLNASに対するMIC₉₀と比較してBLNARに対するMIC₉₀は, AMPC, CVA/AMPC (1:2 及び 1:14), ABPC, SBT/ABPC, CFDN, CTR_X, MEPM 及び TBPM で, また, BLNASと比較してBLPARに対するMIC₉₀

は, AMPC, PIPC 及び ABPC で 8 倍以上上昇していた。

一方で, キノロン系, マクロライド系及びテトラサイクリン系抗菌薬においてBLNASに対するMIC₉₀は, TFLXが0.0156 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 次いでGRNX, LVFX 及び PZFX が0.0313 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と良好であった。また, BLNARに対するMIC₉₀は, TFLXが0.0078 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 次いでGRNX, LVFX 及び PZFX が0.0313 $\mu\text{g}/\text{mL}$, BLPARに対するMIC₉₀は, TFLXが0.0078 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 次いでGRNX, LVFX, PZFX 及び MFLX が0.0313 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。キノロン系, マクロライド系及びテトラサイクリン系抗菌薬のBLNAR及びBLPARに対するMIC₉₀は, BLNASに対するMIC₉₀と比較して全て2倍以下の差であった。

4. 薬剤感受性及び耐性分類の経年変化

1999~2000年, 2005~2006年, 2009~2010年及び2014~2015年に分離された*H. influenzae*の各種抗菌薬に対する感性率を図1に, 各種抗菌薬のMIC₅₀及びMIC₉₀を表5に示す。なお, 2009~2010年分離株は小児由来株のみでの検討である。また, 感性率はCLSIの基準¹²⁾に準じて算出した。TAZ/PIPC, CTR_X, CTX, LVFX 及び AZM に対してはいずれの期間においても100%近い感性率を示した。一方で, ABPCに対する感性率は経年的

表3. *H. influenzae* 175株, 成人由来株及び小児由来株に対する各種抗菌薬のMIC分布, MIC₅₀及びMIC₉₀ (1)

	MIC (µg/mL)													MIC ₅₀	MIC ₉₀				
	≤0.001	0.002	0.0039	0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4			8	16	32	64
ABPC																			
全株 (n=175)																			
成人 (n=93)																			
小児 (n=82)																			
SBT / ABPC																			
全株																			
成人																			
小児																			
AMPC																			
全株																			
成人																			
小児																			
CVA / AMPC (1:2)																			
全株																			
成人																			
小児																			
CVA / AMPC (1:14)																			
全株																			
成人																			
小児																			
PIP																			
全株																			
成人																			
小児																			
TAZ / PIPC																			
全株																			
成人																			
小児																			

*: > 64 µg/mL, **: ≤ 0.0625 µg/mL.

(continue)

表3. *H. influenzae* 175株, 成人由来株及び小児由来株に対する各種抗菌薬のMIC分布, MIC₅₀及びMIC₉₀ (2)

	MIC (µg/mL)															MIC ₅₀	MIC ₉₀			
	≤0.001	0.002	0.0039	0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16			32	64	128
CFTM																				
全株			1*	17	32	2	1	4	14	72	29	3							0.5	1
成人				8	25	1	1	3	7	33	15								0.5	1
小児			1*	9	7	1		1	7	39	14	3							0.5	1
CDTR																				
全株				10	31	12	6	17	76	20	1	2							0.25	0.5
成人				6	19	10	4	8	39	6	1								0.125	0.25
小児				4	12	2	2	9	37	14	1	1							0.25	0.5
CFDN																				
全株						2	1	29	17	14	14	26	21	44	21				2	16
成人						2		19	9	8	18	9	18	10	10				2	16
小児							1	10	8	6	8	12	26	11					4	16
CTRX																				
全株			38*	7	7	2	10	20	78	13									0.25	0.25
成人			23*	7	4	2	4	11	38	4									0.125	0.25
小児			15*		3		6	9	40	9									0.25	0.5
CTX																				
全株			1*	2	36	7	7	9	16	77	19	1							1	2
成人			1*	1	23	6	4	5	11	35	7								0.5	1
小児				1	13	1	3	4	5	42	12	1							1	2
MEPM																				
全株				2	4	20	37	39	36	27	10								0.125	0.5
成人					4	11	26	14	20	15	3								0.125	0.5
小児				2		9	11	25	16	12	7								0.125	0.5
TBPM																				
全株				9	6	26	41	36	26	19	12								0.25	1
成人				7	2	15	25	15	15	10	4								0.125	1
小児				2	4	11	16	21	11	9	8								0.25	1

*: ≤0.0039 µg/mL (continue)

表3. *H. influenzae* 175株, 成人由来株及び小児由来株に対する各種抗菌薬のMIC分布, MIC₅₀及びMIC₉₀ (3)

	MIC (µg/mL)													MIC ₅₀	MIC ₉₀					
	≤0.001	0.002	0.0039	0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4			8	16	32	64	128
TFLX																				
全株	1*	39	116	10	3	5	1												0.0078	0.0156
成人		21	60	8	2	2													0.0078	0.0156
小児	1*	18	56	2	1	3	1												0.0078	0.0078
GRNX																				
全株		25	52	68	23	3	3	1											0.0156	0.0313
成人		15	26	37	12	2	1												0.0156	0.0313
小児		10	26	31	11	1	2	1											0.0156	0.0313
LVFX																				
全株				109	55	5	5	1											0.0156	0.0313
成人				60	29	2	2												0.0156	0.0313
小児				49	26	3	3	1											0.0156	0.0313
PZFX																				
全株				114	51	7	2	1											0.0156	0.0313
成人				63	26	3	1												0.0156	0.0313
小児				51	25	4	1	1											0.0156	0.0313
MFLX																				
全株			1	27	119	19	4	3	2										0.0313	0.0625
成人				15	66	8	2	2											0.0313	0.0625
小児			1	12	53	11	2	1	2										0.0313	0.0625
AZM																				
全株					1	4	43	71	48	7					1**				1	2
成人					1	3	21	39	24	5									1	2
小児						1	22	32	24	2					1**				1	2
CAM																				
全株								1	9	34	83	46	1		1***				8	16
成人								1	5	18	45	23	1						8	16
小児									4	16	38	23			1***				8	16
MNO																				
全株					16	90	60	7	1										0.25	0.5
成人					10	47	30	5	1										0.25	0.5
小児					6	43	30	2											0.25	0.5

*: ≤0.002 µg/mL, **: > 16 µg/mL, ***: > 64 µg/mL

表4. 各耐性分類に対する各種抗菌薬のMIC分布, MIC₅₀及びMIC₉₀ (1)

	MIC (µg/mL)													MIC ₅₀	MIC ₉₀				
	≤0.001	0.002	0.0039	0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4			8	16	32	64
ABPC																			
BLNAS (n=47)					3			2	27	7	11								
BLNAI (n=31)											31								
BLNAR (n=72)												24	40	7	1				
BLPAR (n=17)											3	2	6	3	2	1			
BLPACR (n=8)													2	2	1		3		
SBT / ABPC																			
BLNAS					2				27	7	11								
BLNAI											27	4							
BLNAR											3	33	32	4					
BLPAR									5	5	2								
BLPACR									1	3	1	2	1						
AMPC																			
BLNAS					1				14	20	6	6							
BLNAI											18	5	7	1					
BLNAR											1	9	40	20	2				
BLPAR											3	2	7	2	2	2	1*		
BLPACR													2	2	2	2	4*		
CVA / AMPC (1:2)																			
BLNAS					1				8	26	6	6							
BLNAI											13	9	6	3					
BLNAR											1	9	39	21	2				
BLPAR									3	11	1	2							
BLPACR													4	4					
CVA / AMPC (1:14)																			
BLNAS					1				9	23	8	6							
BLNAI											14	7	7	3					
BLNAR											1	8	33	28	2				
BLPAR									3	4	8	1	1						
BLPACR													2	6					

*: > 64 µg/mL (continue)

表4. 各耐性分類に対する各種抗菌薬のMIC分布, MIC₅₀及びMIC₉₀ (2)

	MIC (µg/mL)												MIC ₅₀	MIC ₉₀						
	≤0.001	0.002	0.0039	0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2			4	8	16	32	64	128
PIPC																				
BLNAS							45*	2											≤0.0625	≤0.0625
BLNAI							14*	10	6	1									0.125	0.25
BLNAR							46*	19	5	2									≤0.0625	0.125
BLPAR								3				2	2	3	4	1	2		8	64
BLPACR										2				2	2			1		—
TAZ / PIPC																				
BLNAS				3	17	21	5	1											0.0313	0.0625
BLNAI				2	3	9	10	6	1										0.125	0.25
BLNAR						11	42	13	6										0.0625	0.125
BLPAR				5	6	3	1	2											0.0156	0.125
BLPACR						7	1												—	—
CFTM																				
BLNAS				11	25	1	1	3	1	5									0.0156	0.5
BLNAI						1		1	3	21	5								0.5	1
BLNAR									9	36	24	3							0.5	1
BLPAR			1**	6	7			1	2										0.0156	0.5
BLPACR										8									—	—
CDTR																				
BLNAS				8	22	8	4	4	1										0.0156	0.125
BLNAI						1	2	3	21	4									0.25	0.5
BLNAR								8	46	15	1	2							0.25	0.5
BLPAR				2	9	3		1	1	1									0.0156	0.25
BLPACR								1	7										—	—
CFDN																				
BLNAS							2		22	11	2	7	2	2	1				0.25	2
BLNAI									1	7	10	8	5	2	8				2	8
BLNAR										3	7	12	32	18	8				8	16
BLPAR								1	7	5	2	2							0.5	2
BLPACR											1	5	2	2					—	—

*: ≤0.0625 µg/mL, **: ≤0.0039 µg/mL (continue)

表 4. 各耐性分類に対する各種抗菌薬の MIC 分布, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ (3)

	MIC (µg/mL)																MIC ₅₀	MIC ₉₀		
	≤0.001	0.002	0.0039	0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32			64	128
CTX																				
BLNAS			24*	7	6	2	5	1	2										≤0.0039	0.0625
BLNAI				1		2	7	20	1										0.25	0.25
BLNAR						3	9	48	12										0.25	0.5
BLPAR			14*			1	2												≤0.0039	0.25
BLPACR						2	6												—	—
CTX																				
BLNAS			1*	1	23	7	6	4	2	3									0.0156	0.5
BLNAI						1		2	5	23									1	1
BLNAR								3	7	43	18	1							1	2
BLPAR				1	13			2	1										0.0156	0.5
BLPACR										7	1								—	—
MEPM																				
BLNAS					4	12	21	9	1										0.0625	0.125
BLNAI						1	5	14	11										0.125	0.25
BLNAR				1		3	14	22	22	10									0.25	1
BLPAR				1		7	7	2											0.0625	0.25
BLPACR						1	2	5											—	—
TBPM																				
BLNAS				6	5	12	18	6											0.125	0.25
BLNAI				1		4	8	14	4										0.25	0.5
BLNAR				1		3	8	12	22	15	11								0.5	2
BLPAR				1		1	6	7	2										0.125	0.25
BLPACR						1	1	2	4	1									—	—

*: ≤0.0039 µg/mL

(continue)

表4. 各両性分類に対する各種抗菌薬のMIC分布, MIC₅₀及びMIC₉₀ (4)

TFLX	MIC (µg/mL)													MIC ₅₀	MIC ₉₀						
	≤0.001	0.002	0.0039	0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4			8	16	32	64	128	>128
BLNAS			13	26	5		2	1												0.0078	0.0156
BLNAI			8	20	2	1														0.0078	0.0078
BLNAR			15	50	3	2	2													0.0078	0.0078
BLPAR			3	14																0.0078	0.0078
BLPACR		1*		6			1													—	—
GRNX																					
BLNAS			8	10	22	4	1	2												0.0156	0.0313
BLNAI			7	5	15	4														0.0156	0.0313
BLNAR			8	32	21	8	2	1												0.0078	0.0313
BLPAR			1	4	6	6														0.0156	0.0313
BLPACR			1	1	4	1					1									—	—
LVFX																					
BLNAS				26	18		2	1												0.0156	0.0313
BLNAI				22	8	1														0.0156	0.0313
BLNAR				48	18	4	2													0.0156	0.0313
BLPAR				8	9															0.0313	0.0313
BLPACR				5	2		1													—	—
PZFX																					
BLNAS				28	16		2	1												0.0156	0.0313
BLNAI				22	8	1														0.0156	0.0313
BLNAR				50	17		4	1												0.0156	0.0313
BLPAR				9	8															0.0156	0.0313
BLPACR				5	2		1													—	—
MFLX																					
BLNAS				8	32	3	1	1	1	2										0.0313	0.0625
BLNAI				8	16	6	1													0.0313	0.0625
BLNAR				9	51	9	2	1												0.0313	0.0625
BLPAR				1	1	14	1													0.0313	0.0313
BLPACR				1	6		1													—	—

*: ≤ 0.002 µg/mL

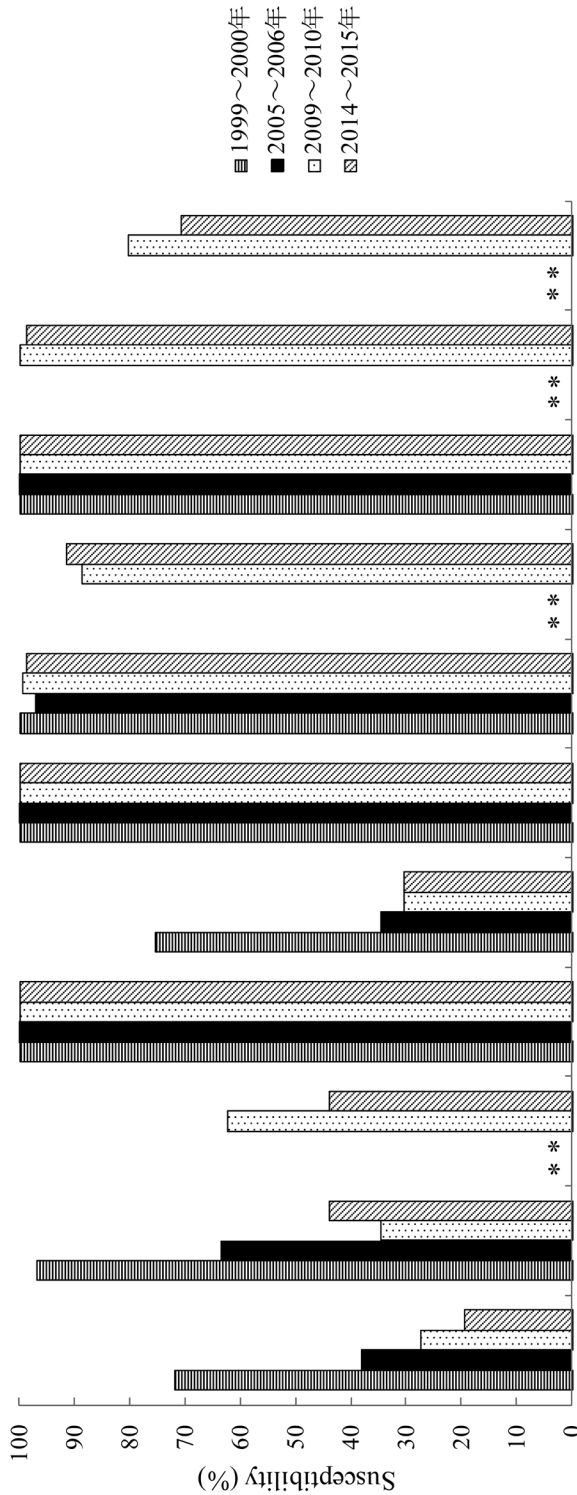
(continue)

表 4. 各耐性分類に対する各種抗菌薬の MIC 分布, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ (S)

	MIC (µg/mL)															MIC ₅₀	MIC ₉₀		
	≤0.001	0.002	0.0039	0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16			32	64
AZM																			
BLNAS									13	24	8	2						1	2
BLNAI				1				2	8	9	11							1	2
BLNAR								1	12	31	26	2						1	2
BLPAR								1	8	6	1	1						0.5	2
BLPACR								2	1	2	2				1*			—	—
CAM																			
BLNAS											3	13	20	10	1			8	16
BLNAI										1	3	6	14	7				8	16
BLNAR											2	13	40	17				8	16
BLPAR											1		8	8				8	16
BLPACR											2	1	4				1**	—	—
MINO																			
BLNAS				5	27	11	3	1										0.25	0.5
BLNAI				6	13	11	1											0.25	0.5
BLNAR				5	41	24	2											0.25	0.5
BLPAR					7	10												0.5	0.5
BLPACR					2	4	1								1			—	—

*: > 16 µg/mL, **: > 64 µg/mL

図1. 各期間に分離された *H. influenzae* の各種抗菌薬に対する感性率



	ABPC	SBT/ABPC	CVA/AMPC**	TAZ/PIPC	CFDN	CTRX	CTX	MEPM	LVFX	AZM	CAM
1999～2000年	71.8	96.8		100	75.4	100	100		100		
2005～2006年	38.1	63.4		100	34.5	100	96.9		100		
2009～2010年	27.4	34.5	62.4	100	30.5	100	99.5	88.8	100	100	80.2
2014～2015年	19.5	43.9	43.9	100	30.5	100	98.8	91.5	100	98.8	70.7

*: not tested

** : CVA / AMPC = 1:2

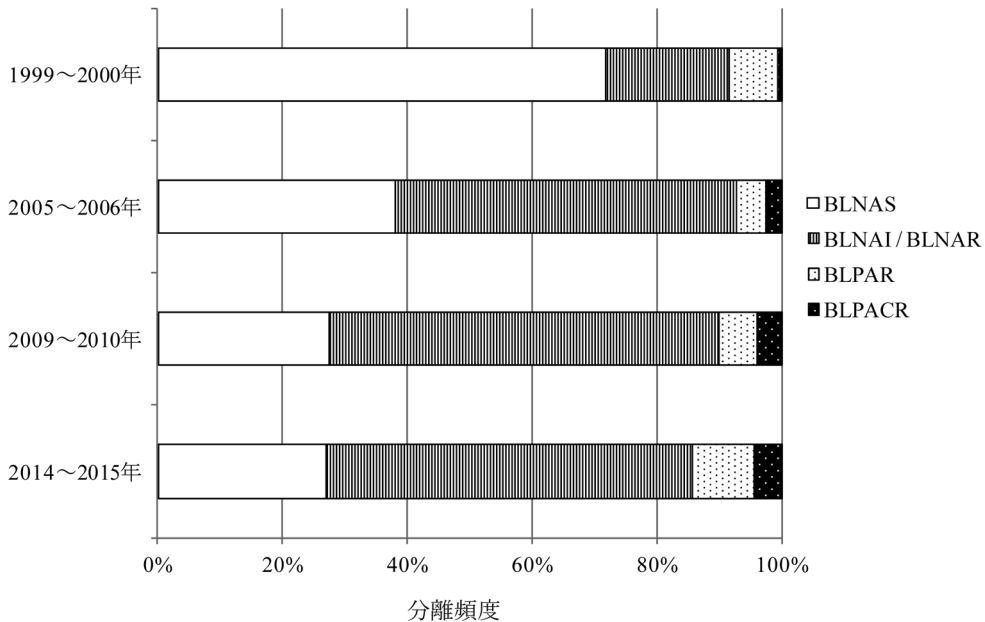
表5. MIC₅₀及びMIC₉₀の経年変化

	1999～2000年 ⁹⁾	2005～2006年 ⁹⁾	2009～2010年 ¹⁰⁾	2014～2015年	(μg/mL)
	(280株)	(194株)	(197株*)	(175株)	
	MIC ₅₀	MIC ₅₀	MIC ₅₀	MIC ₅₀	
	MIC ₉₀	MIC ₉₀	MIC ₉₀	MIC ₉₀	(μg/mL)
ABPC	0.5	2	4	4	
	4	8	32	16	
SBT / ABPC	0.5	2	4	2	
	2	8	8	8	
AMPC	—	—	—	8	
	—	—	—	16	
CVA / AMPC (1:2)	—	—	4	4	
	—	—	8	16	
CVA / AMPC (1:14)	—	—	4	4	
	—	—	16	16	
PIPC	0.0156	0.0625	0.0625	≤0.0625	
	0.25	0.5	1	4	
TAZ / PIPC	0.0156	0.0625	0.0625	0.0625	
	0.125	0.25	0.25	0.125	
CFTM	0.0156	0.5	0.5	0.5	
	0.5	1	1	1	
CDTR	0.0156	0.125	0.125	0.25	
	0.25	0.25	0.5	0.5	
CFDN	0.5	2	4	2	
	4	8	8	16	
CTRX	0.0039	0.125	0.125	0.25	
	0.125	0.25	0.25	0.25	
CTX	0.0156	0.5	0.5	1	
	0.5	2	1	2	
MEPM	—	—	0.25	0.125	
	—	—	1	0.5	
TBPM	—	—	0.5	0.25	
	—	—	1	1	
TFLX	0.0039	0.0078	0.0078	0.0078	
	0.0078	0.0156	0.0156	0.0156	
GRNX	0.0078	0.0039	0.0078	0.0156	
	0.0156	0.0156	0.0156	0.0313	
LVFX	0.0078	0.0156	0.0156	0.0156	
	0.0156	0.0313	0.0313	0.0313	
PZFX	—	—	0.0156	0.0156	
	—	—	0.0313	0.0313	
MFLX	—	—	—	0.0313	
	—	—	—	0.0625	
AZM	—	—	2	1	
	—	—	4	2	
CAM	—	—	8	8	
	—	—	16	16	
MINO	—	—	0.5	0.25	
	—	—	1	0.5	

*: 小児由来株のみ

— : not tested

図2. 各期間における薬剤感受性による耐性分類別の分離頻度



な低下傾向が認められ、2014～2015年分離 *H. influenzae* の感性率は19.5%であった。また、SBT/ABPC や CVA/AMPC, CFDN においても、SBT/ABPC は2014～2015年分離株においてやや感性率の回復が認められたものの、2014～2015年分離株の感性率はそれぞれ43.9%、43.9%及び30.5%と、いずれも50%を下回っていた。各種抗菌薬のMIC₅₀及びMIC₉₀は、2014～2015年分離株と2009～2010年分離株との比較では大きな変化は認められなかったが、1999～2000年分離株と比べると、CTR_X及びCT_XでMIC₅₀が64倍と抗菌活性の低下が認められた。

また、各期間における薬剤感受性による耐性分類⁵⁾を図2に示す。1999～2000年から2005～2006年にかけてBLNASの分離頻度が大きく減少し、BLNAI/BLNARの分離頻度が大きく増加した。その後BLNAI/BLNARの分離頻度は60%前後で推移している。BL産生株の割合は2005～2006年以降わずかに増加傾向が認められ、2014～2015年分離株では14.3%の分離頻度で

あった。

III. 考察

我々はこれまでに岐阜県もしくは愛知県の医療機関より1999～2000年、2005～2006年及び2009～2010年に分離された *H. influenzae* の感受性を測定し、地域に根差した薬剤感受性サーベイランスを実施してきた^{9,10)}。今回、富山県及び福井県の医療機関を加えた7施設における、中部地方としての薬剤感受性サーベイランスを実施した。

前回、我々はBLNAI及びBLNARを合わせた分離頻度が、1999～2000年から2005～2006年にかけて19.6%から54.6%へと大きく増加したが、2005～2006年から2009～2010年にかけては54.6%から62.4%への僅かな増加にとどまっていたことを報告した¹⁰⁾。今回、BLNAI/BLNARの分離頻度は58.9%であり、依然高い水準を維持しているものの、増加傾向は収束したように思われた。SHIROらによる小児科領域感染症における全

国サーベイランス報告⁴⁾においても、2001年から2006年にかけてBLNAI/BLNARの割合が28.8%から59.4%へと大きく増加し、その後は60%前後の比率で推移しており、我々の検討と同様の傾向を示した。

一方、BLPAR及びBLPACRを合わせたBL産生菌の割合は、2005～2006年分離株で7.2%、2009～2010年分離株で10.2%、2014～2015年分離株で14.3%と若干の増加傾向が認められた。福岡らは、BL産生菌の割合が2007年以降増加傾向を示し、2013年には18.9%であったことを報告しており¹⁴⁾、本検討と同様の傾向が認められた。一方で、SHIROらによる報告⁴⁾では増加傾向は認められず、2012年分離株で8.5%、山影らによる静岡県西部地域の報告¹⁵⁾では2012～2013年分離株で8.7%の分離頻度であり、本検討と比べてやや低く、地域差が認められた。地域のサーベイランスが重要であると考えられる。

また、今回算出した感性率において、TAZ/PIPC、CTX、LVFX及びAZMは山口らの2013年分離株における全国感受性サーベイランス報告¹⁶⁾でも概ね100%の感性率であり、差は認められなかった。一方で、ABPC、CVA/AMPC、CFDN及びCAMにおいては、山口らの報告¹⁶⁾における感性率と比較してそれぞれ16.1%、27.7%、10.1%及び18.3%低く、地域性の違いが認められた。

成人由来株と小児由来株で比較を行ったところ、小児由来株はBLNAS及びBLNAI/BLNARの分離頻度がそれぞれ19.5%及び67.1%であるのに対して、成人由来株はそれぞれ33.3%及び51.6%であり、小児由来株の方がBLNASの分離頻度が低かった。また、AMPC、CVA/AMPC (1:2及び1:14) 及びABPCにおいて、小児由来株の方が成人由来株に比べてMIC₅₀が4倍高かった。今回、成人由来株の87.1% (81/93株) が痰由来であり、小児由来株の91.5% (75/82株) が咽頭及び鼻汁・鼻腔由来であったが、一方でAMPC、CVA/AMPC

(1:2及び1:14) 及びABPCにおいては、咽頭及び鼻汁・鼻腔由来株のMIC₅₀が痰由来株のMIC₅₀より2～4倍高かった。施設間の差もあり一概には言えないが、今回これらの薬剤で小児由来株において感受性が低かった理由の一つに、小児並びに耳鼻科領域におけるそれらの薬剤の使用が成人に比べて多いことも考えられた。その他には成人由来株と小児由来株で大きな差は認められず、成人由来株のMICが小児由来株よりも4倍以上高い薬剤は認められなかった。

耐性分類別の薬剤感受性において、AMPC、CVA/AMPC (1:2及び1:14)、ABPC、SBT/ABPC、CFDN、CTX、MEPM及びTBPMはBLNARのMIC₉₀がBLNASのMIC₉₀よりも8倍以上高かった。今回、薬剤感受性による耐性分類によってBLNARとされた72株は、全て遺伝子分類によるgBLNARであったが、gBLNARはPBP3の遺伝子(*ftsI*)の385番目のセリンがスレオニンに、526番目のアスパラギンがリジンにもしくは517番目のアルギニンがヒスチジンに置換している。MORIKAWAらは、CTX及びCTXはPBP3との親和性が非常に強いが、アミノ酸置換が生じると親和性が低下し、感受性が低下することを報告している¹⁷⁾が、今回これらのβ-lactam薬においても*ftsI*のアミノ酸変異によって感受性の低下が認められたと考えられる。一方、PIPCにおいては、PBP3に加えてPBP2に対する親和性も比較的高いため¹⁷⁾、今回BLNARに対しても感受性の低下が認められなかったものと考えられた。また、キノロン系薬並びにマクロライド系薬においても、PBP3変異の影響は認められず、MICの差は1～2倍であった。近年、インフルエンザ菌においてはキノロン耐性菌 (LVFXのMICが4μg/mL以上) の検出が度々報告されており、山口らも1株 (0.58%) がLVFXのMICが8μg/mLであり、キノロン耐性であったことを報告している¹⁶⁾が、今回の検討においては、LVFXのMICは全て0.25μg/

mL以下であり良好な感受性を示した。

今回、小児由来*H. influenzae* 82株において、b型株は1株(1.2%)であり、前回報告¹⁰⁾した2009～2010年分離株の8.1%から大きく減少した。我が国では、2008年12月に*H. influenzae* b型(Hib)ワクチンの任意接種が開始され、2011年には多くの自治体で公的補助の対象となり、2013年4月より定期接種に組み込まれた。その間に、福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島及び沖縄の9県における調査で小児の侵襲性感染症患者の血液、髄液及び関節液から分離された*H. influenzae*において、全国的な公費助成の対象となった2011年以降に顕著にHib分離株数が減少していることが報告されている⁷⁾。また、朽名らも小児臨床検体より分離された*H. influenzae*において、Hibの検出数が2009年をピークに減少していたことを報告している¹⁸⁾。今回検討した小児由来の*H. influenzae*において、血液や髄液からの分離株は僅かであったものの、侵襲性感染症以外の患者からの分離株においてもHibの割合が減少していることが示唆された。一方で、non-b莢膜株は今回f型株が2株(2.4%)であり、前回報告¹⁰⁾の2.0%(e型1.5%, f型0.5%)と大きな違いは認められなかった。今後、Hibによる侵襲性感染症が減少するに伴い、Hib以外のa型、e型及びf型などの莢膜株による侵襲性感染症並びに無莢膜株による侵襲性感染症の増加も考えられ、海外では既に増加の報告もある⁸⁾。今後Hib以外の分離状況にも注意を払っていく必要があるものと考えられる。

今回の検討では、小児由来株においてHibの比率が2009～2010年分離株と比べて減少しており、2013年から定期接種に組み込まれているHibワクチンの影響が認められた。一方で、薬剤感受性においては大きな変化はなく、BLNARの増加傾向も収束したように思われた。しかし、依然としてBLNARの分離比率は高率を維持しており、今

後も抗菌薬の適正使用に向けて、継続したサーベイランスによって薬剤感受性動向を把握していくことが重要であると考えられる。

利益相反自己申告

著者 山本善裕はMSD株式会社、塩野義製薬株式会社、大正富山医薬品株式会社、富山化学工業株式会社、富士フィルムファーマ株式会社から奨学寄付金を受けている。著者 岩崎博道は大正富山医薬品株式会社、MSD株式会社より講演料を、大正富山医薬品株式会社、日本ビーシー製薬株式会社から奨学寄付金を受けている。著者 三嶋廣繁は富山化学工業株式会社より顧問料を、アステラス製薬株式会社、MSD株式会社、第一三共株式会社、塩野義製薬株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seikaファルマ株式会社、富山化学工業株式会社、ミヤリサン製薬株式会社より講演料を、株式会社大塚製薬工場、エーディア株式会社、杏林製薬株式会社、サラヤ株式会社より研究費を、MSD株式会社、旭化成ファーマ株式会社、アステラス製薬株式会社、エネフォレスト株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、富山化学工業株式会社、ファイザー株式会社、富士フィルムファーマ株式会社、ミヤリサン製薬株式会社より奨学寄付金を受けている。また、ファイザー株式会社、富山化学工業株式会社、MSD株式会社、ミヤリサン製薬株式会社より研究生・研究員・大学院生を受け入れている。著者 田中知暁、野村伸彦、満山順一は富山化学工業株式会社の社員である。他の著者は申告すべき利益相反はない。

参考文献

- 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)。小児感染免疫20: 465~468, 2008
- 2) 宇野芳史: 小児急性中耳炎症例より検出された *Haemophilus influenzae* の細菌学的, 疫学的, 臨床的検討。日本化学療法学会雑誌49: 355~362, 2001
 - 3) 新庄正宜, 岩田 敏, 佐藤吉壮, 他: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2009~2010)。感染症学雑誌86: 582~591, 2012
 - 4) SHIRO, H.; Y. SATO, Y. TOYONAGA, *et al.*: Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric field in 2000–2001, 2004, 2007, 2010, and 2012: evaluation of the changes in drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* and patients' background factors. *J. Infect. Chemother.* 21: 247~256, 2015
 - 5) 庵原俊昭: インフルエンザ菌感染症とインフルエンザ菌b型 (Hib) ワクチン。モダンメディア54: 331~335, 2008
 - 6) 菅 秀, 庵原俊昭, 浅田和豊, 他: 10道県における小児侵襲性 *Haemophilus influenzae* type b 感染症発生状況の推移: Hib ワクチン導入効果の評価。IASR 34: 194~195, 2013
 - 7) 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: 195~197, 2013
 - 8) LADHANI, S. N.; S. COLLINS, A. VICKERS, *et al.*: Invasive *Haemophilus influenzae* serotype e and f disease, England and Wales. *Emerg. Infect. Dis.* 18: 725~732, 2012
 - 9) 帰山 誠, 水永真吾, 満山順一, 他: 岐阜県下で分離されたインフルエンザ菌の感受性サーベイランス (2006)。Jpn. J. Antibiotics 61: 195~208, 2008
 - 10) 高倉真理子, 福田淑子, 野村伸彦, 他: 岐阜及び愛知県下で分離された小児由来 *Haemophilus influenzae* の感受性サーベイランス (2009~2010)。Jpn. J. Antibiotics 65: 305~321, 2012
 - 11) CLSI: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved Standard-Tenth Edition. M07-A10 35: 2015
 - 12) CLSI: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. M100-S25 35: 2015
 - 13) 生方公子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 他: 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50: 794~804, 2002
 - 14) 福岡史奈, 宮本仁志, 村上 忍, 他: 当院における ampicillin 耐性 *Haemophilus influenzae* の検出状況と薬剤感受性について。日本臨床微生物学雑誌24: 213~219, 2014
 - 15) 山影 望, 名倉理教, 石川仁子, 他: 静岡県西部地域における *Haemophilus influenzae* の疫学解析。日本臨床微生物学雑誌25: 297~303, 2015
 - 16) 山口恵三, 館田一博, 大野 章, 他: 2013年に全国69施設の臨床材料から分離された11,762株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 69: 1~25, 2016
 - 17) MORIKAWA, Y.; M. KITAZATO, J. MITSUYAMA, *et al.*: *In vitro* activities of piperacillin against β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48: 1229~1234, 2004
 - 18) 朽名 悟, 星野 直, 深沢千絵, 他: 小児臨床検体由来インフルエンザ菌非b型荚膜株に関する検討。感染症学雑誌89: 237~243, 2015

Antibacterial susceptibility surveillance of *Haemophilus influenzae* isolated in Chubu area (2014–2015)

Chubu Anti-biogram Study Group,
Research Laboratories, Toyama Chemical Co., Ltd.,
Development Division, Toyama Chemical Co., Ltd.

TOMOAKI TANAKA and NOBUHIKO NOMURA

Research Laboratories,
Toyama Chemical Co., Ltd.

JUNICHI MITSUYAMA

Development Division,
Toyama Chemical Co., Ltd.

HIROTOSHI OOTA

Clinical Laboratory of Internal Medicine,
Gifu University School of Medicine

MASAKAZU HATANO

Clinical Laboratories,
Chuno Kosei Hospital

SHIGEKO YASHIMA

Clinical Laboratories,
Gifu Prefectural Tajimi Hospital

ERI MORITA

Clinical Laboratories,
Gifu Red Cross Hospital

NAOHIRO SHIBATA

Department of Infectious Diseases,
Tohno Kousei Hospital

JUNKO SAKAMOTO

Department of Clinical Laboratory and
Transfusion Medicine & Cell Therapy Center,
Toyama University Hospital

YOSHIHIRO YAMAMOTO

Department of Clinical Infectious Diseases,
Toyama University Hospital

YUKIO HIDA

Department of Clinical Laboratories,
University of Fukui Hospital

HIROMICHI IWASAKI

Division of Infection Control and Prevention,
University of Fukui Hospital

TOMOKO OONO

Division of Infection Control and Prevention,
Aichi Medical University Hospital

YUKA YAMAGISHI and HIROSHIGE MIKAMO

Department of Infection,
Aichi Medical University

We investigated the susceptibility to antibacterial agents of 175 strains of *Haemophilus influenzae* isolated at medical facilities in Gifu, Aichi, Toyama and Fukui prefectures between 2014 and 2015. Those strains were also examined for the mutations of *ftsI* coding for penicillin-binding protein 3, presence of *bla* TEM-1, serotype and β -lactamase producing ability.

Among the 175 strains, 93 strains (53.1%) were isolated from adult patients and 82 strains (46.9%) were isolated from pediatric patients, and 86 strains (49.1%) were derived from sputum, 57 strains (32.6%) were derived from the pharynx and 21 strains (12.0%) were derived from nasal discharge or the nasal cavity.

The MIC₉₀s of antibacterial agents against the 175 strains were as follows; 0.0156 μ g/mL for tosusfloxacin, 0.0313 μ g/mL for garenoxacin, levofloxacin and pazufloxacin, 0.0625 μ g/mL for

moxifloxacin, 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for tazobactam/piperacillin, 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for ceftriaxone, 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for meropenem, minocycline and cefditoren, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for tebipenem and cefteteram, 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for cefotaxime and azithromycin, 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for piperacillin, 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for sulbactam/ampicillin, 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for amoxicillin, clavulanic acid/amoxicillin (1:2 and 1:14), ampicillin, cefdinir and clarithromycin.

Based on the susceptibility among the 175 strains to antibacterial agents, β -lactamase non-producing ampicillin-susceptible *H. influenzae* (BLNAS) accounted for 47 strains (26.9%), β -lactamase non-producing ampicillin-intermediately resistant *H. influenzae* (BLNAI) accounted for 31 strains (17.7%), β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) for 72 strains (41.1%), β -lactamase producing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLPAR) for 17 strains (9.7%) and β -lactamase producing amoxicillin/clavulanic acid-resistant *H. influenzae* (BLPACR) for 8 strains (4.6%).

According to PCR-based genotyping, the strains were classified as 29 strains (16.6%) for gBLNAS, 7 strains (4.0%) for gLow-BLNAR, 114 strains (65.1%) for gBLNAR, 13 strains (7.4%) for gBLPAR, 1 strain (0.6%) for gBLPACR-I and 11 strains (6.3%) for gBLPACR-II.

Among the 82 strains isolated from pediatric patients, the most prevalent serotype was non-typeable (79 strains, 96.3%), followed by serotype f (2 strains, 2.4%) and b (1 strain, 1.2%).

In this study, the ratio of *H. influenzae* type b (Hib) isolated from pediatric patients was decreased compared with the previous study. It was seemed to be affected that Hib was added to routine vaccination from 2013.

Although the susceptibilities to antibacterial agents were not that different to the previous study and the increasing trend of BLNAR was no longer observed, the ratio of BLNAR remains high. We have periodically reported local surveillance of antimicrobial susceptibility of *H. influenzae*. Moreover, in order to ensure the appropriate antibiotic use, it is important to continue the local surveillance of antimicrobial susceptibility.