

原著

A 群溶血性レンサ球菌による咽頭・扁桃炎の多施設
解析：起炎菌の特徴と経口β-ラクタム系薬の治療効果

田島 剛¹⁾ 輪島 丈明²⁾ 小山 哲¹⁾
岩田 敏³⁾ 生方 公子³⁾ GAS surveillance study group

要旨 咽頭・扁桃炎由来 A 群溶血性レンサ球菌 (GAS) の疫学的特徴と経口β-ラクタム薬の治療効果を明らかにする目的で、クリニックを中心に「GAS surveillance study group」を組織した。2012 年の対象期間中に、GAS による咽頭・扁桃炎と診断された 434 症例の初診時と薬剤投与後の咽頭拭い液が採取され、PCR 法と培養法を併用して 360 株の GAS が分離された。分離株に対する *emm* 型別では、*emm1* 型の頻度が最も高く、次いで *emm12*, *emm28*, *emm89* 型の順であった。近年、原因菌としての GAS は、疫学的に著しく変化していることが示された。β-ラクタム系薬耐性菌は認められなかったが、分離頻度の高い *emm* 型株にマクロライド耐性株が高い割合で認められた。治療薬は全例に対しβ-ラクタム系薬が用いられていた。投与薬の種類や投与方法の違い (分 2 あるいは分 3) による臨床効果には有意差は認められなかった。しかし、経口セフェム系薬の分 2 での有効性の低い薬剤があった。上述した成績からは、GAS における分子レベルでの疫学解析と抗菌薬感受性の検討が適切な抗菌薬選択のために必要であり、抗菌薬の投与条件についてもさらなる検討が望まれる。

はじめに

A 群溶血性レンサ球菌 (GAS: *Streptococcus pyogenes*) は学童期にみられる咽頭・扁桃炎の主要な原因菌である。従来、これらの疾患から分離される GAS は、菌の表層に存在する M 蛋白を指標とする M 型別によると、M12 あるいは M6 などが主流¹⁾で、侵襲性感染症由来の GAS において M1 が多くを占めるのとは異なっていることが知られていた^{2,3)}。

近年、小児科外来診療において GAS による咽頭・扁桃炎が疑われる際には、GAS 迅速診断キットが用いられるようになり、結果として細菌培養が実施される機会が減少している。このため、GAS の疫学に関する成績が次第に乏しくなっているのが現状である。

また最近、溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (PSAGN) の症例報告が散見されることから、GAS が疫学的に変化しつつあることが推測された。筆者らはこのため、小児を主として診療対象

Key words : 咽頭・扁桃炎, A 群溶血性レンサ球菌, *emm* 型, 薬剤感受性, 治療効果

1) 博慈会記念総合病院

[〒123-0864 東京都足立区鹿浜 5-11-1]

2) 東京薬科大学薬学部病原微生物学教室

3) 慶應義塾大学医学部感染症学教室

表 1 「GAS surveillance study group」参加施設一覧

地域	施設名	責任医師	地域	施設名	責任医師
北海道	石川こどもクリニック	石川順一	千葉	キッズクリニック南柏	舟木尚美
北海道	JA 厚生連旭川厚生病院小児科	坂田 宏	千葉	こんどうこどもクリニック	近藤康夫
群馬	富士重工業 (健) 太田記念病院	佐藤吉壮	千葉	めぐろクリニック	目黒英典
群馬	高崎中央病院小児科	柳澤大輔	東京	おかの小児科	岡野周子
群馬	ひきた小児科クリニック	疋田敏之	東京	赤羽小児科クリニック	金 保洙
栃木	益子クリニック	益子 仁	東京	博慈会記念総合病院小児科	田島 剛
栃木	菅又病院	菅又久美子	東京	大森赤十字病院小児科	長谷川真紀
埼玉	さいとう小児科医院	齋藤洪太	東京	医療法人社団はっとり小児科	服部拓哉
埼玉	かくたクリニック	角田 修	静岡	クボタ小児科	窪田和興
埼玉	キッズクリニック川口前川	新実 了	静岡	小林小児科	小林正明
埼玉	森医院こどもクリニック	森 庸祐	広島	しのはら小児クリニック	篠原秀久
埼玉	中里小児科	中里 豊	広島	県立広島病院小児科	松原啓太
埼玉	白石内科小児科	白石裕明	広島	なかふかわ小児科	大成 滋
千葉	酒井医院	酒井律子	香川	おかだ小児クリニック	岡田隆滋

としているクリニックを中心に「GAS surveillance study group」を組織し、GAS による咽頭・扁桃炎が疑われた症例から GAS を分離し疫学解析を行うことにした。菌の検索は発症初期と抗菌薬治療後の 2 ポイントについて、PCR 法と培養法を併用して検索した。また、おのおのの抗菌薬の治療効果についても解析したのでその成績を報告する。

I. 対象と方法

1. 解析症例

「GAS surveillance study group」に参加された 23 のクリニックと総合病院 5 医療機関の小児科一覧を表 1 に示す。本研究会は自主的に企画されたものであり、参加医療施設は北海道から香川県まで散在しているが、大規模疫学研究のように全国レベルで均一に参加者を募ったものとはなっていない。

研究期間は 2012 年 4～10 月までの 7 カ月間で、その間に採取された計 449 例の咽頭拭い液は、北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室へ送付された。GAS による当該疾患が疑われた症例からの咽頭拭い液は、あらかじめ準備された「シードスワブγ3号“栄研”」を用いて医師により採取され、直ちに WHO の定める「カテゴリー B の輸送規則」に準じた方法で北里大学へ郵送された。そのうち 15 名は、対象疾患とし

た咽頭・扁桃炎ではなかったため集計から除外し、最終的な集計対象は 434 症例となった。β 溶血性レンサ球菌の分離例はそのうちの 360 例 (82.9%) であった。分離されたレンサ球菌は後述する *emm* 型別ならびに菌株の性状検査により 4 株が *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) であった。

SDSE 例を除く 356 例のうち、抗菌薬投与後の除菌の有無が調べられたのは 267 例 (75.0%) であった。

なお、本研究の実施に際しては、博慈会記念総合病院の倫理審査委員会の承認を受けた (審査番号：HMF2013-001)。

2. 菌の分離と同定

β 溶血性レンサ球菌の分離には、まず咽頭拭い液を 500 μl の Todd Hewitt (TH) broth に混釈後、その 5 μl を血液寒天培地上に塗布して一夜炭酸ガス培養を行い、翌日溶血性を示すレンサ球菌を釣菌して菌の性状を常法に従って確認した。単離したコロニーについて *emm* 型別、薬剤感受性試験などは先に記した方法に従って実施した⁴⁾。

なお、TH broth に混釈した上記の咽頭拭い液は、すでに報告した方法⁵⁾に従い DNA 液を作製した。まず、5,000 rpm、5 分の遠心操作を行い、その上清を捨て去って 100 μl とした後、EXTRA-GEN II (トーソー(株))を用いて DNA を抽出、DNase フリーの DW を 40 μl 加えて DNA 液とし

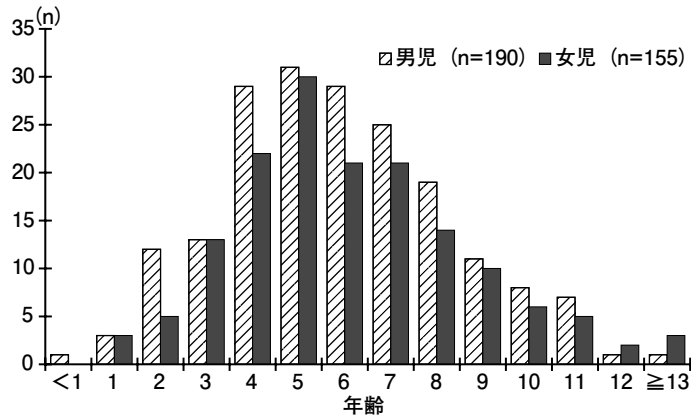


図 1 咽頭拭い液から A 群溶血性レンサ球菌が分離された咽頭/扁桃炎例の年齢分布

た。この DNA 液を用い、real-time PCR で GAS と SDSE が保持する *slo* 遺伝子の有無を検索した。特に抗菌薬投与終了後に採取された咽頭拭い液に対しては除菌の有無を確認するため、菌が残存しているか否かをすべての検査材料に対して DNA レベルで確認した。

3. *emm* 型別

M 蛋白をコードする *emm* 遺伝子解析に基づく分子疫学解析は、米国疾病予防管理センター (CDC) の web サイト (<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/protocolemm-type.htm>) に公開されているプロトコールに従って実施した⁶⁾。

4. 抗菌薬感受性とマクロライド系薬耐性遺伝子検索

薬剤感受性の測定は penicillinG (PCG), ampicillin (ABPC), amoxicillin (AMPC), cefdinir (CFDN), cefpodoxime (CPDX), cefditoren (CDTR), clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM) の 8 薬剤について、寒天平板法により実施した。マクロライド系薬耐性遺伝子の検索はすでに報告した PCR 法によって行った⁷⁾。

II. 結 果

1. GAS 陽性例の患者背景

初診時に採取された 360 例の咽頭拭い液から β 溶血性レンサ球菌が分離され、咽頭炎・扁桃炎と診断された。それらのうち、SDSE が分離され

た 4 例を除く 356 例の GAS 分離例の年齢分布を図 1 に示す (年齢未記入例を除く)。細菌の培養結果と PCR の陽性結果とは完全に一致していたが、SDSE は GAS が保持するストレプトリジン O 遺伝子 (*slo* 遺伝子) を保持しているために、PCR にて陽性反応を示したものである。

男児と女児の症例数はほぼ半数ずつ、平均年齢は 6 歳であった。3 歳未満の児が 6.7% 認められた。

最も頻度の高かった臨床所見は咽頭発赤 (96.7%)、次いで咽頭痛 (66.4%)、扁桃炎 (44.4%)、イチゴ舌 (21.8%) であった。発疹の記載は 18.0% でみられた。受診時の体温は 38°C 以上が最も多く 62.9%、37°C 以上を集計すると 89.8% であった。嘔気・嘔吐・胃痛などの消化器症状を呈した症例は 11.0% であった。

2. 分離された GAS 株の *emm* 型別

分離された β 溶血性レンサ球菌は、菌体表層に存在する線維状の M 蛋白をコードする *emm* 遺伝子の多様性に基づいて遺伝子レベルでの *emm* 型別を実施した。その成績は図 2 に示す。

18 の *emm* 型が認められたが、最も分離頻度の高かったのは *emm1* 型の 26.1%、次いで *emm12* 型 (23.6%)、*emm28* 型 (16.3%)、*emm89* 型 (15.2%) の順であった。その他の型は極めて少なかった。

ここにはその成績は示さなかったが、 β -ラクタム系薬に耐性化したと推定される GAS 株は認め

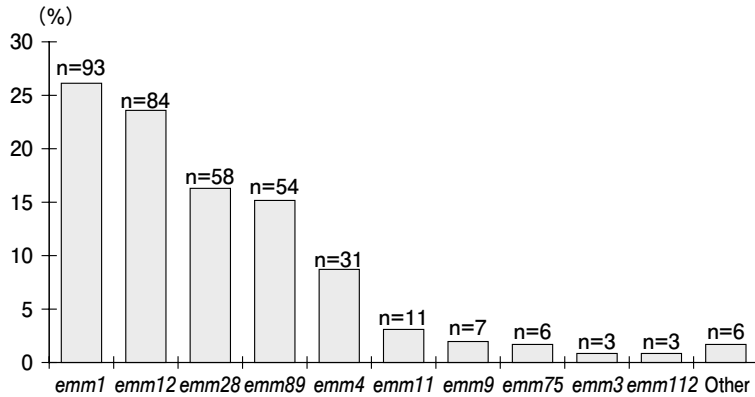


図 2 A 群溶血性レンサ球菌の *emm* 型別 (n=356)

られなかった。分離株全体に対するペニシリン G の MIC₉₀ は 0.016 μg/ml, アンピシリンのそれは 0.031 μg/ml, アモキシシリンは 0.031 μg/ml, セフジニルは 0.016 μg/ml, セフジトレンは 0.008 μg/ml, セフカペンは 0.016 μg/ml であった。

また、分離株の 35.6% は 14 員環およびアザライド系のマクロライド薬に 4~16 μg/ml の中等度耐性を付加する *mef*(A) 遺伝子保持株, 21.1% はすべてのマクロライド系薬ならびにクリンダマイシンに高度耐性を付加する *erm*(B) 遺伝子保持株で、合計 56.7% がマクロライド系薬耐性株であった。

emm1 型の大多数は *mef*(A) 保持株, *emm12* 型は *mef*(A) 保持と *erm*(B) 保持株がほぼ半数ずつ, *emm28* 型は *erm*(B) 保持株であった。

3. 地域別にみた GAS の *emm* 型別

図 3 には研究会参加の各医療機関の所在地を県別に分け、それぞれの地域における *emm* 型菌の割合を比較した成績を示す。

各地域で流行している菌型にはバラツキが認められ、北海道と栃木では *emm1* 型、群馬、千葉、静岡では *emm12* 型, *emm28* 型は群馬、東京、静岡、広島, *emm89* 型は栃木、千葉、東京、広島であったが、地域別の有意差は認められなかった。

4. 治療抗菌薬と臨床効果

実際の治療における使用抗菌薬と使用期間(投与日数)、1日当たりの投与量 (mg/kg/日)、分 2 あるいは分 3 の別と治療効果 (%) をまとめた成績は表 2 に示す。これら治療抗菌薬の選択と

投与方法は、参加医師のそれぞれの考えに基づいて行われた。なお、使用抗菌薬不明、投与方法不明、除菌確認の再検査が実施されなかった症例は集計から除外した。

使用抗菌薬の内訳は、アモキシシリンが 75 例 (28.3%)、セフジニルが 48 例 (18.1%)、セフポドキシムが 25 例 (9.4%)、セフジトレンが 103 例 (38.9%)、その他 14 例であった。なお、投与終了時の検査で異なる *emm* 型の GAS へと変化していた場合には、計算上除外された。

アモキシシリン処方例では分 3 が 75% と多かったのに対し、セフポドキシムはすべての例が分 2 であった。セフジトレンは分 2 と分 3 がほぼ半数ずつ、セフジニルは分 3 が多かった。アモキシシリンの投与期間はすべて 10 日、セフェム系薬のそれは 7~10 日であった。

除菌率には薬剤間でやや差が認められたが、例数に片寄りがあり、統計学的有意差は認められなかった。分 2 あるいは分 3 の違いによる除菌率にも統計学的な有意差は認めなかった。しかし、セフジニルでは分 3 の除菌率 (94.9%) に比して分 2 の除菌率 (77.8%) が低い傾向が認められた。

5. 抗菌薬投与終了後の再検査時に GAS が分離された 21 例の詳細

抗菌薬投与終了後の再検査(除菌確認検査)において再び GAS が分離された 21 症例の詳細を表 3 に示す。これらの症例においては、いずれも咽頭発赤などの臨床所見が残存していた。

再検査で GAS 陽性であったほとんどの症例

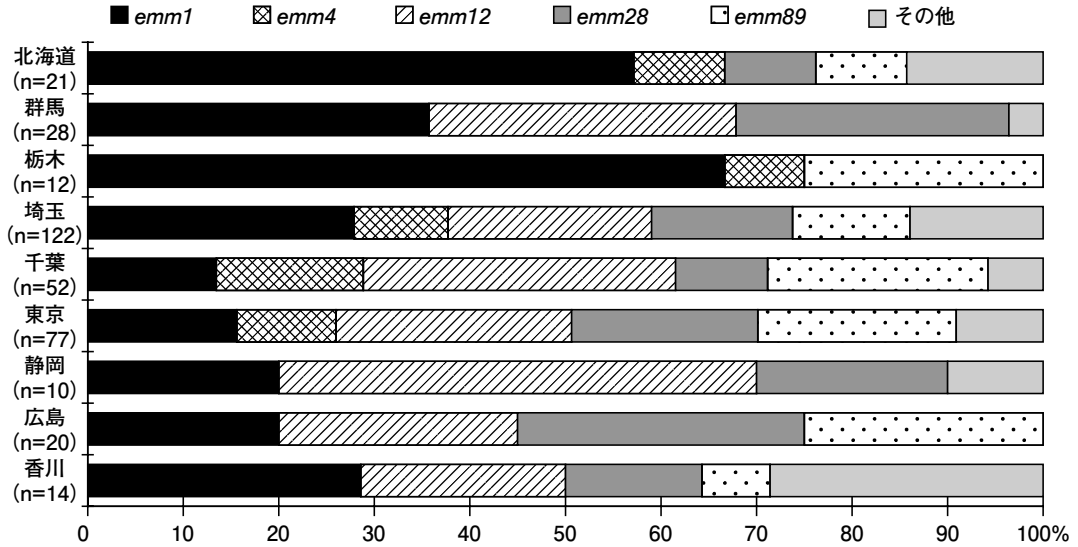


図 3 地域別にみた emm 型の違い

表 2 使用抗菌薬の投与量，投与回数と除菌効果との関係

抗菌薬	総数	投与日数	分2			分3			p 値
			例数	平均投与量 (mg/kg/日)	除菌率 (%)	例数	平均投与量 (mg/kg/日)	除菌率 (%)	
アモキシシリン	75	10	19	37.2	94.7	56	32.4	91.1	1.000
セフジニル	48	8 (7~10)	9	11.6	77.8	39	9.2	94.9	0.155
セフポドキシム	25	9 (7~10)	25	7.6	100	—	—	—	—
セフジトレン	103	8 (7~10)	52	7.9	90.4	51	9.4	94.1	0.716
セフカペン	11	7 (5~10)	2	8.0	100	9	9.5	100	—
セフテラム	2	9 (7~10)	1	10.3	100	1	6.0	0	—
テビペネム	1	4	1	8.6	100	—	—	—	—
合計	265		109			156			

は、初回と同一の emm 型を示す GAS が分離されていたが、2 例で emm 型の異なる GAS が分離され、再感染例と思われた。

これら除菌されていなかった症例と再感染例に対しては、アモキシシリン投与例では 40 mg/kg/日/分3，セフェム系薬では平均 9 mg/kg/日/分2 の投与例が多かった。

また、再検査においても初回と同じ emm 型菌が分離された症例に対しては、初回と同一の薬剤が処方されていた。テビペネムなどが処方され除菌された例もあった。表には加えていないが、PCR 検査で slo 遺伝子の DNA が陽性であったにもかかわらず、培養で GAS が釣菌できなかった

例が 1 例認められた。

表 3 の症例のなかには、両親が同時に GAS 感染を惹起していた例が 3 例あり、同時に治療を受けていた。

III. 考 察

小児に発症する GAS 感染症は、全身性の侵襲性感染症から急性中耳炎、咽頭・扁桃炎などまで極めて多彩であるが、小児科医が日常の外來診療においてみる機会の多い疾患は咽頭・扁桃炎である。従来、これらの疾患から分離される GAS の疫学解析には、わが国においては T 型別が応用されてきた¹⁾。しかし近年、遺伝子解析の急速な進

表 3 再検査時に GAS が分離された症例における初回検査時の分離株との比較

症例	初回検査日	年齢	性別	兄弟	集団 保育	初回分離株 (<i>emm</i> type)	菌量	使用抗菌薬	mg/kg/日	分割	投与 日数	再検査日	再検査時 分離株	再々検査時 分離株	備考
W-041	5月24日	5	F	-	+	<i>emm1</i>	5×10 ⁴	アモキシシリン	40	3	10	6月9日	<i>emm1</i>		
W-153	6月11日	5	F	+	+	<i>emm1</i>	2×10 ⁴	アモキシシリン	40	3	10	6月25日	<i>emm1</i>		
W-309	6月28日	9	F	+	ND	<i>emm12</i>	1×10 ⁵	アモキシシリン	29	3	10	7月10日	<i>emm12</i>	<i>emm1</i>	家族内感染
W-252	6月21日	5	F	+	+	<i>emm28</i>	5×10 ⁴	アモキシシリン	30	3	10	7月4日	<i>emm28</i>		
W-086	6月1日	5	M	+	+	<i>emm1</i>	5×10 ⁵	アモキシシリン	30	3	10	6月15日	<i>emm1</i>	<i>emm28</i>	
W-191	6月14日	4	M	-	+	<i>emm1</i>	1×10 ⁵	アモキシシリン	40	2	10	6月26日	<i>emm1</i>		
W-330	7月2日	4	F	+	+	<i>emm4</i>	1×10 ⁵	セフトレン	7	3	5	7月9日	<i>emm4</i>		
W-224	6月18日	4	M	+	+	<i>emm11</i>	5×10 ⁴	セフトレン	9	3	10	6月29日	<i>emm11</i>		
W-237	6月18日	5	M	-	+	<i>emm12</i>	1×10 ³	セフトレン	9	3	7	6月26日	<i>emm12</i>		
W-013	5月16日	10	F	-	+	<i>emm1</i>	1×10 ⁵	セフトレン	10	2	7	5月28日	<i>emm1</i>		
W-443	8月17日	3	ND	+	+	<i>emm2</i>	1×10 ⁵	セフトレン	9	2	7	9月3日	<i>emm2</i>		
W-267	6月22日	3	M	-	+	<i>emm4</i>	2×10 ³	セフトレン	9	2	7	7月2日	<i>emm4</i>		
W-178	6月13日	5	F	+	+	<i>emm12</i>	3×10 ⁵	セフトレン	8	2	7	6月26日	<i>emm12</i>		
W-040	5月24日	10	M	+	+	<i>emm89</i>	1×10 ⁵	セフトレン	6	2	7	6月4日	<i>emm89</i>		
W-179	6月13日	6	M	+	+	<i>emm89</i>	1×10 ³	セフトレン	8	2	7	6月29日	<i>emm12</i>		再感染
W-062	5月28日	8	M	+	+	<i>emm1</i>	2×10 ⁴	セフジニル	8	3	7	6月5日	<i>emm1</i>		
W-017	5月16日	4	M	+	+	<i>emm28</i>	5×10 ⁴	セフジニル	9	3	7	5月25日	<i>emm28</i>		
W-098	6月4日	1	M	-	-	<i>emm12</i>	2×10 ³	セフジニル	12	2	10	6月13日	<i>emm12</i>		家族内感染
W-119	6月5日	5	M	-	+	<i>emm28</i>	1×10 ⁵	セフジニル	12	2	10	7月4日	<i>emm28</i>		家族内感染
W-177	6月13日	10	M	+	+	<i>emm28</i>	5×10 ⁴	セフトラム	6	3	7	6月27日	<i>emm28</i>		
W-074	5月30日	7	F	+	+	<i>emm11</i>	5×10 ⁵	セフボドキシム	8	2	10	6月18日	<i>emm4</i>		再感染

歩により、GAS あるいはゲノムが GAS に極めて近似する SDSE⁸⁾ においては、病原性と最も関係のある菌の表層に存在する M 蛋白をコードする *emm* 遺伝子を解析する型別、すなわち *emm* 型別が主流となっている^{4,6,9)}。T 型別はわが国特有の手法であり、世界の成績と比較できないことが難点であった。M 蛋白の先端領域 (N 末側) はヒトの免疫反応からの回避システムとしての役割があって多様性に富んでおり、それを応用して現在 GAS の *emm* 型は 120 種以上が登録されている。

一方、近年小児科の外来診療において GAS による咽頭・扁桃炎が疑われる場合、GAS 迅速診断キットが汎用されるようになり、細菌培養が実施される機会が減少している。GAS による感染症においては経年的に流行菌型が異なることが知られているが、わが国での GAS に関する疫学データは培養の機会が減少していることから年々乏しくなっている。GAS の疫学解析には、地域的流行株に対する配慮が必要のため、本来多くの地域の診療所の参加によるサーベイランスが理想とされる。

上述した理由から、筆者らはわが国において世界の疫学成績と比較できる成績を得ることを目標

に、診療所の小児科医を中心に研究グループを組織し、GAS による咽頭・扁桃炎が疑われた症例から分離される GAS について疫学解析を実施することにしたものである。また同時に、菌検索は発症初期と抗菌薬治療後の 2 ポイントについて、PCR 法と培養法を併用して検索することにした。

各クリニックにおいて GAS による咽頭・扁桃炎が疑われ、咽頭拭い液が採取されて細菌検索が行われた症例の 82.9% から β 溶血性レンサ球菌が分離された。

結果に示したように、今回最も高頻度に分離されたのは *emm1* 型であった。本来、この型の GAS 株は、世界的にも共通して侵襲性感染症例の無菌検査材料から優位に分離されるタイプである^{2,9,10)}。筆者らが 2003~2006 年に咽頭・扁桃炎から分離した GAS 株中の *emm1* 型は 10.2%、優位なタイプは *emm12* 型 (23.5%) と *emm4* 型 (23.5%) であった⁴⁾。今回の成績でその割合が変化していなかったのは *emm12* 型のみであり、*emm1* 型、*emm28* 型、そして *emm89* 型は統計学的に有意に増加していた。その反面、*emm3* 型、*emm4* 型、*emm6* 型は有意に減少していた。つまり、6 年間の間に、GAS は疫学的に明らかに変化

したことになる。

このように菌が変化する理由は定かではないが、いくつかの理由が考えられる。一つは、外来において多く処方されているマクロライド系薬の影響である。事実、今回増加していた *emm1* 型、*emm12* 型、および *emm28* 型は、その 80%以上が耐性遺伝子保持のマクロライド系薬耐性菌であり、減少したタイプにはマクロライド系薬耐性菌は少なかった。

GAS に限らず、近年呼吸器感染症の原因菌である肺炎球菌や肺炎マイコプラズマ¹¹⁾、そして B 群溶血性レンサ球菌¹²⁾においても急速にマクロライド系薬耐性菌が増加している。本系統の抗菌薬が治療対象の菌種のみならず、その他の細菌にも影響を及ぼしていることが考えられる。マクロライド系薬は、抗菌薬以外の目的でも長期にわたって投与される例が多い。今後は常在細菌に与える影響も精査していく必要がある。マクロライド系薬を使用しても抗菌薬以外の目的で長期間使用することの少ない米国¹³⁾などでは、GAS を含む細菌の耐性率は日本や中国¹⁴⁾ほどではない。注目すべき成績として、Seppälä ら¹⁵⁾はマクロライド系薬の使用量が低下した結果、GAS における耐性菌の割合が低下したことをすでに報告している。

もう一つは、*emm* 型の異なる GAS 株に対する経年的な抗体価の挙動である。それぞれの患児における分離菌に対する抗体価を測定することは現状では不可能であるが、常に分離頻度の高い *emm12* 型と *emm1* や *emm89* 型に対する抗体価の推移にはどのような違いがあるのか、測定方法を確立して明らかにすることが今後の研究課題である。

治療抗菌薬については、2012 年にアップデートされた米国感染症学会 (IDSA) のガイドラインで経口抗菌薬として強く推奨されているのは、ペニシリン V (日本では製造中止) とアモキシシリン (50 mg/kg/日, 1 回, または分 2) それぞれ 10 日間投与である¹⁶⁾。ペニシリンアレルギーのあるヒトにのみセフェアレキシン, セフプロジル, そしてマクロライド系薬の使用が勧告されている。そしてアジスロマイシンの 5 日間投与以外はすべて 10 日間投与となっている。その他に、サンフォー

ド・ガイド (43 版, 2013 年) ではセフジニル 14 mg/kg/日, 分 2 の 5~10 日間, セフポドキシムは 10 mg/kg/日, 分 2 の 10 日間投与と記載されている。また, 3 歳未満に対する GAS 検査は IDSA のガイドラインでは勧めていない。しかし, 実際には結果に示したように児のおかれた環境によっては感染例があるのも事実であり, GAS 感染が疑われる際には検査を実施すべきであると考えられる。

それぞれの国における処方の独自性は尊重されるべきであるが, 日本小児感染症学会・日本小児呼吸器疾患学会の「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011」¹⁷⁾に記載された咽頭・扁桃炎に対する経口抗菌薬の勧告は, わが国独自のものである。結果に示したように, 今回投与された用法・用量においては除菌率には有意差は認めなかった。しかし, 詳細に眺めると, セフジニルの分 2 と分 3 での除菌率はやや異なっていた。この理由としては, セフェム系薬のヒト生体内における PK/PD の特性が考えられる。GAS に対する殺菌作用には time above MIC (TAM) が投与間隔の 60~70% 必要といわれる。したがって, 投与理論上は分 2 よりも分 3 のほうが優れていることになる。しかし, 近年の社会情勢から, 保育所などに通園する幼児では 1 日 3 回の服用が困難なことが多い。今回用いられている抗菌薬の薬物動態を「添付文書」から比較すると (表 4), セフジニルにおいて最高血中濃度が比較的低く, MIC₉₀ がやや高いことが除菌率の低下に影響している可能性は考えられる。分 2 の投与を選択するためにはこれら薬物のパラメータを考慮することが重要と考える。TAM 値を確実に得るためには, 米国などでセフェム系薬に推奨されている 12~14 mg/kg/日と投与量を多くすることを選択してもよいと考える。そのうえで, 分 2 の妥当性についてはさらに大規模な比較試験によって検証する必要がある。

適正な抗菌薬投与期間の明確化は難しい問題である。中山ら¹⁸⁾は, アモキシシリン 10 日間とセフェム系薬 7 日間投与において除菌率で有意差はないと報告している。また, 最近報告された, 清水ら¹⁹⁾の論文ではアモキシシリン 10 日間とセフェム系薬 5 日間を比較すると有意差はだせな

表 4 使用抗菌薬の体内動態と GAS の感受性 (MIC₉₀)

抗菌薬	投与量/体重 (kg)	最高血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	半減時間	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
アモキシシリン ¹⁾	10 mg	13.6	0.89	25.76	0.031
セフジトレン ²⁾	3 mg	1.45	2.25	7.16	0.008
セフジニル ³⁾	3 mg	0.92	1.8~1.9	2.76	0.016
セフカペン ⁴⁾	3 mg	1.03	1.27	3.99	0.016

(1) 春田恒和, 他: 小児科領域における BRL25000 (Cravuramic acid-Amoxicillin) 粒の基礎的・臨床的検討. Jap J Antibiotics 38: 359-372, 1985; 2) 2012 年 6 月 (改訂第 8 版) 日本標準商品分類番号 876132 医薬品インタビューフォーム メイアクト小児用細粒 100 mg; 3) Jap J Antibiotics, 43, 43, 44, 45 (8, 10, 10, 1), 1407-1488, 1783-1835, 1061-1191, 12-86, (1990, 1990, 1991, 1992) (セフジニル); 4) 2012 年 12 月 (改訂第 11 版) 日本標準商品分類番号 876132 医薬品インタビューフォーム フロモックス小児用細粒 100 mg)

かったもののセフェム系薬 5 日間では除菌率が低い傾向があると述べている。このことから、セフェム系薬において 5 日間投与では不十分であるとの推論ができると考える。この理由として、GAS による咽頭・扁桃炎の潜伏期間が関与していると考えている。すなわち、5 日間投与では、患児本人が家族内や接触の多い友人の間に感染させた GAS 感染症が発症する前に治療が終了してしまうために、再感染の確率が高くなるのではないかと考える。

最後に、異なるタイプの GAS が治療終了後の咽頭から検出された症例には重要な示唆が含まれている。すなわち、治療終了後に GAS が検出されたからといって、単純に除菌できていないと考えることはできないということが明らかにされたと考える。同一型の菌が検出されたとしても、患児の家族やコミュニティ内で同一型の GAS が流行していることが多いことを考慮すると、除菌できなかったのか、あるいは再感染なのかの判断は非常に難しい。この点についての解析方法を開発することも重要な課題と考える。

GAS 感染症では確実な除菌が必要であるが、投与期間が長くなるほど服用のコンプライアンスが悪くなりやすい。その点、分 1 あるいは分 2 のほうが望ましいことは事実であり、将来この点を踏まえた比較試験が期待される。

本論文の要旨は、第 44 回日本小児感染症学会に

おいて発表した。

謝辞: 本研究にご協力いただいた北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室 (現 慶應義塾大学医学部感染症学教室) の千葉菜穂子博士, 諸角美由紀博士, 内藤まどかさん, 益吉真次博士に深謝いたします。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項に則り開示します。

岩田 敏: 塩野義製薬株式会社より研究助成金を受けた。

文 献

- 1) 渡邊治雄, 清水可方 (編): 劇症型 A 群レンサ球菌感染症. 近代出版, 東京, 1997
- 2) Luca-Harari B, et al: Clinical and microbiological characteristics of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. J Clin Microbiol 47: 1155-1165, 2009
- 3) 「重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析, その診断・治療に関する研究」報告書. 厚生労働科学研究 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 (H22-新興一般-013)), 2012
- 4) Wajima T, et al: Distribution of *emm* type and antibiotic susceptibility of group A streptococci causing invasive and noninvasive disease. J Med Microbiol 57: 1383-1388, 2008
- 5) Morozumi M, et al: Simultaneous detection of

- pathogens in clinical samples from patients with community-acquired pneumonia by real-time PCR with pathogen-specific molecular beacon probes. *J Clin Microbiol* 44 : 1440-1446, 2006
- 6) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) *S. pyogenes emm* sequence database (<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/strepblast.htm>) to determine the *emm* type.
 - 7) Ubukata K, et al : In vitro activities of new ketolide, telithromycin, and eight other macrolide antibiotics against *Streptococcus pneumoniae* having *mefA* and *ermB* genes that mediate macrolide resistance. *J Infect Chemother* 9 : 221-226, 2003
 - 8) Shimomura Y, et al : Complete genome sequencing and analysis of a Lancefield group G *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strain causing streptococcal toxic shock syndrome (STSS). *BMC genomics* 12 : 17, 2011
 - 9) Wajima T, et al : Associations of macrolide and fluoroquinolone resistance with molecular typing in *Streptococcus pyogenes* from invasive infections, 2010-2012. *Int J Antimicrob Agents* 42 : 447-449, 2013
 - 10) Plainvert C, et al : Invasive group A streptococcal infections in adults, France (2006-2010). *Clin Microbiol Infect* 18 : 702-710, 2012
 - 11) Morozumi M, et al : Antibiotic susceptibility in relation to genotype of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Mycoplasma pneumoniae* responsible for community-acquired pneumonia in children. *J Infect Chemother* 19 : 432-440, 2013
 - 12) Morozumi M, et al : Associations between capsular serotype, multilocus sequence type, and macrolide resistance in *Streptococcus agalactiae* isolates from Japanese infants with invasive infections. *Epidemiol Infect* 18 : 1-8, 2013
 - 13) Richter SS, et al : Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in the United States, 2002-2003. *Clin Infect Dis* 41 : 599-608, 2005
 - 14) Liu X, et al : High macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* strains isolated from children with pharyngitis in China. *Pediatr Pulmonol* 44 : 436-441, 2009
 - 15) Seppälä H, et al : The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish study group for antimicrobial resistance. *N Engl J Med* 337 : 441-446, 1997
 - 16) Shulman ST, et al : Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis : 2012 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infectious Dis* 55 : 1279-1282, 2012
 - 17) 尾内一信, 他 : 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011, 2011
 - 18) 中山栄一, 他 : A 群溶血レンサ球菌性咽頭炎に対する経口抗菌薬投与後の除菌率の比較. *日本化学療法学会誌* 52 : 426-431, 2004
 - 19) 清水博之, 他 : A 群β溶連菌に対するペニシリン系とセフェム系抗菌薬の除菌率及び再発率. *日小児会誌* 117 : 1569-1573, 2013

Multicenter analysis of pharyngotonsillitis caused by group A hemolytic streptococci : Therapeutic effect of oral β -lactam antibiotics and features of the agents

Takeshi TAJIMA¹⁾, Takeaki WAJIMA²⁾, Satoshi KOYAMA¹⁾, Satoshi IWATA³⁾,
Kimiko UBUKATA³⁾, GAS surveillance study group

¹⁾*Department of Pediatrics, Hakujuikai Memorial Hospital*

²⁾*Department of Microbiology, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences*

³⁾*Department of Infectious Diseases, Keio University School of Medicine*

In order to clarify the therapeutic effects of oral β -lactam antibiotics for pharyngotonsillitis caused by group A hemolytic streptococci (GAS) and the epidemiological features of the agents, the "GAS surveillance study group" was organized by the active participation of pediatricians at the clinic of this study. Pharyngeal swab samples before and after administration of the therapeutic agent were collected from 434 patients with pharyngotonsillitis between April and October, 2012. GAS strains were isolated from a total of 360 (82.9%) of them by combining culture and PCR. Molecular *emm* typing showed that the most frequent type was *emm1* (26.1%), followed by *emm12* (23.6%), *emm28* (16.3%), and *emm89* (15.2%). GAS isolates, as the causative agent, have had significant changes epidemiologically in recent years. No strains with β -lactam resistance have been identified in contrast to macrolide-resistant strains at a high percentage among prevalent *emm* type strains. Amoxicillin, cefdinir, and cefditoren of the representative oral β -lactams have been used for all cases as the therapeutic agent. There were no significant differences in clinical efficacy by type of antibiotics and dosing conditions (twice or three times daily). However, the effectiveness of oral cephalosporins was slightly lower with administration twice daily than with administration three times a day.

Based on the above findings, surveillance based on molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of GAS is necessary for selecting the best therapeutical agent, in addition to giving further consideration to the dosing conditions during the treatment of pharyngotonsillitis.

(受付 : 2013 年 10 月 15 日, 受理 : 2014 年 1 月 23 日)

* * *