

小児急性 A 群 β 溶血性レンサ球菌性咽頭・扁桃炎に対する 抗菌薬療法：cefditoren pivoxil 5 日間投与と amoxicillin 10 日間投与の臨床効果，細菌学的効果， 口腔内常在菌叢への影響の比較検討

津村直幹^{1,2)}・長井健祐^{1,3)}・日高秀信¹⁾・大津 寧¹⁾・田中悠平¹⁾・

池澤 滋⁴⁾・本間真一⁵⁾・進藤静生⁶⁾・生方公子⁷⁾

¹⁾ 久留米大学医学部小児科学教室

²⁾ つむら診療所

³⁾ 長井小児科医院

⁴⁾ 医療法人いけざわこどもクリニック

⁵⁾ 本間小児科医院

⁶⁾ しんどう小児科医院

⁷⁾ 北里大学大学院感染制御科学府病原微生物分子疫学研究室

(2011 年 4 月 8 日受付)

2007 年 5 月から 2009 年 4 月までに，小児科開業医を受診した急性 A 群 β 溶血性レンサ球菌 (GAS) 性咽頭・扁桃炎小児を対象に，cefditoren pivoxil (CDTR-PI) の 9 mg/kg/日，5 日間投与と，amoxicillin (AMPC) の 30~40 mg/kg/日，10 日間投与における臨床効果，細菌学的効果，口腔内常在菌叢への影響および副作用を比較検討した。

有効性評価の対象となった CDTR-PI 群 49 例および AMPC 群 48 例における臨床効果はそれぞれ 100% および 97.9%，細菌学的効果はいずれも 100% であり，CDTR-PI の AMPC に対する非劣性が検証された。治療前後における口腔内常在菌叢の変動は，CDTR-PI 群では菌量の増減が認められなかったのに対し，AMPC 群では有意な減少が認められた。副作用に関しては両群ともに重篤なものは認めなかった。

分離された GAS 112 株の *emm* 遺伝子型別では，現在本邦で流行している 4 型および 12 型 (いずれも 28.6%) の頻度が高く，薬剤感受性 (MIC_{90}) では，CDTR と penicillin G が 0.008 $\mu\text{g/mL}$ ，AMPC が 0.016 $\mu\text{g/mL}$ ，levofloxacin が 2 $\mu\text{g/mL}$ ，clarithromycin が >64 $\mu\text{g/mL}$ ，azithromycin が >64 $\mu\text{g/mL}$ であり，マクロライド系薬に対する耐性率が高かった。

小児急性 GAS 性咽頭・扁桃炎に対する CDTR-PI の 5 日間投与は AMPC の 10 日間投与と比較して，臨床効果および細菌学的効果とも同等であり，また CDTR-PI の 5 日間投与は口腔内常在菌叢に影響を与えにくいことが示された。

小児A群 β 溶血性レンサ球菌 (group A *Streptococcus*: GAS) は、咽頭・扁桃炎を代表とする上気道炎、劇症型溶血性レンサ球菌感染症を引き起こす皮膚軟部組織感染症、そして続発症としてのリウマチ熱や急性糸球体腎炎など多彩な病態を示す細菌として重要である。

小児科領域で最も一般的な疾患の一つであるGAS性咽頭・扁桃炎の治療では、ペニシリン系

薬が第一選択であり、10日間の治療を必要とする。しかし最近の meta-analysis の結果では、ペニシリン系薬に比べてセフェム系薬の方が臨床効果および細菌学的効果ともに優れているとの報告がある¹⁾。さらにセフェム系薬の短期間治療の有効性も指摘されている^{2,3)}。また近年、口腔内常在菌叢は宿主の防御機構として重要であり、GASを含めた potential pathogens の定着や増殖を抑制す

Table 1a. Clinical and throat finding scores for acute tonsillopharyngitis.

	Criteria	Value
Clinical scores		
Fever	$\leq 38.0^{\circ}\text{C}$	0
	38.1-38.9 $^{\circ}\text{C}$	1
	$\geq 39.0^{\circ}\text{C}$	2
Pharyngeal pain/Odynophagia		
(reduced intake)	None	0
	Mild	1
	Severe	2
Bad mood		
	None	0
	Mild	1
	Severe	2
Throat finding scores		
Tonsillar redness	None	0
	Mild	1
	Severe	2
Fur or plug of pus	None	0
	Mild	1
	Severe	2
Pharyngeal redness/swelling	None	0
	Mild	1
	Severe	2

るメカニズムの一つとして注目されている⁴⁾。

われわれは、急性GAS性咽頭・扁桃炎の小児例に対して、cefditoren pivoxil (CDTR-PI) の5日間投与と amoxicillin (AMPC) の10日間投与における臨床効果、細菌学的効果、口腔内常在菌叢への影響および副作用を比較検討し、同時に分離されたGASの *emm* 遺伝子型および薬剤感受性を測定したので報告する。

対象および方法

1. 対象患者

2007年5月から2009年4月までに、小児科開業医(5施設)を受診し、急性GAS性咽頭・扁桃炎と診断された1歳以上14歳未満の患者を対象とした。

急性GAS性咽頭・扁桃炎の診断は、①過去1か月以上GAS性咽頭・扁桃炎の発病がない、②発熱、咽頭痛、不機嫌の全身徴候または症状項目のいずれかを有し、③GASが迅速抗原検査で検出され、かつ細菌培養により分離された症例とした。

なお、本研究はヘルシンキ宣言の趣旨に則り、対象患者およびその保護者に対して本研究の主旨を説明し、口頭で同意を得たうえで実施した。

2. 薬剤

セフトレノ ピボキシル (cefditoren pivoxil: CDTR-PI)。

アモキシシリン (amoxicillin : AMPC)。

3. 投与量, 投与方法

CDTR-PIは9mg/kg/日を5日間経口投与した。

AMPCは30~40mg/kg/日を10日間経口投与した。

4. 重症度分類

重症度は九鬼の報告に準じ⁵⁾、臨床症状および

Table 1b. Tonsillopharyngitis severity classification.

		Clinical scores					
		1	2	3	4	5	6
Throat finding scores	1	Mild					
	2						
	3	Moderate					
	4						
	5	Severe					
	6						

Table 2. Standardized judgment of tonsillopharyngitis.

Symptom	Score 0 at completion of treatment	Improvement		
		>2	1-2	<1
Pharyngolaryngeal				
Improvement	Score 0 at completion of treatment	Excellent	Good	Fair
	>2	Excellent	Fair	Fair
	1-2	Good	Fair	Poor
	<1	Fair	Poor	Poor

他覚所見から判定した。すなわち、臨床症状として、発熱、咽頭痛／嚥下痛（幼児の場合、摂取量の低下）、不機嫌、他覚症状として、扁桃の発赤、白苔付着／膿栓、咽頭の発赤／腫脹の程度をそれぞれスコアリングし（Table 1a）、合計の大小に応じて重症度を判定した（Table 1b）。

5. 臨床効果判定及び細菌学的評価

自覚症状と他覚所見における重症度スコアの改善の程度により4段階の改善度に分類し、自覚症状と他覚所見の改善度から、「著効、有効、やや有効、無効」の4段階で臨床効果を判定した（Table 2）。なお、有効以上を臨床効果ありと判断した。

細菌学的効果は、治療終了後1週間以内の再来院時に実施した咽頭培養により、除菌の有無を評価した。

一般細菌培養より咽頭・扁桃ぬぐい液から分離された GAS は、PYR (pyrrolidonyl arylamidase) 試験を用いて *Streptococcus pyogenes* と同定した。

分離同定された *S. pyogenes* については、Beall ら⁶⁾の方法に準じて M タンパク質をコードする *emm* 遺伝子の型別を判定した。また、寒天平板希釈法により penicillin G (PCG), AMPC, cefditoren (CDTR-PI の活性本体), levofloxacin (LVFX), clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM) に対する感受性を測定した。

抗菌薬投与前後における口腔内常在菌叢の変動は、viridans group streptococci およびナイセリア属の菌量の変化で検討した。培養により発育したコロニー数から、3+ ($\geq 1.0 \times 10^4$ CFU/sample), 2+ ($1.0 \times 10^3 \sim 9.6 \times 10^3$ CFU/sample), 1+ ($4.0 \times 10^1 \sim 9.6 \times 10^2$ CFU/sample), 0 ($< 4.0 \times 10^1$ CFU/sample) の4段階に分類し、治療前後で比較した⁷⁾。また、咽頭・扁桃ぬぐい液から real-time PCR によりアデノウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、パラインフルエンザウイルス、インフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヒトボカウイルスの検出を行った。

Fig. 1. Distribution of the analyzed population.

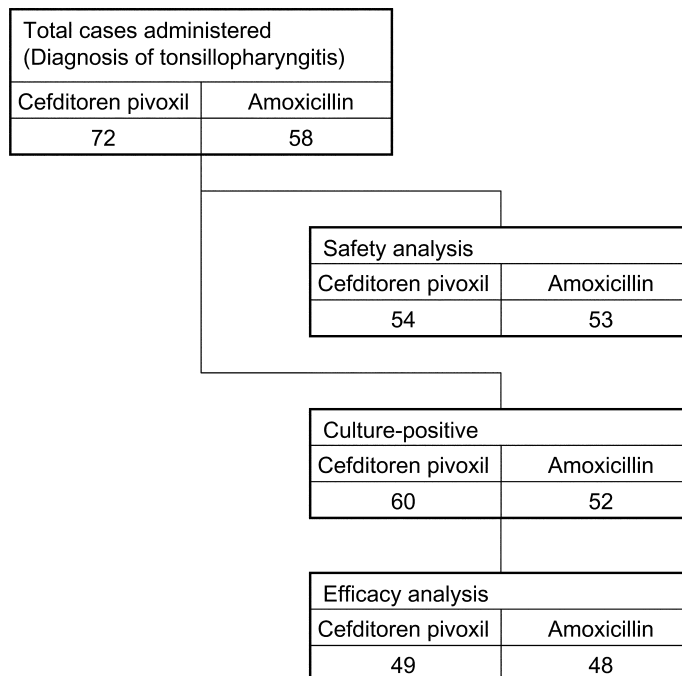


Table 3. Patient profiles.

		Number of cases (%)			Test ^{a)}	
		Cefditoren pivoxil	Amoxicillin	Total		
Number of subjects analyzed		49	48	97		
Gender	Male	19 (38.8)	29 (60.4)	48 (49.5)	Fisher p = 0.0428	
	Female	30 (61.2)	19 (39.6)	49 (50.5)		
Age (yr)	≥1-<3	3 (6.1)	2 (4.2)	5 (5.2)	Fisher p = 0.7366	
	≥3-<6	17 (34.7)	15 (31.3)	32 (33.0)		
	≥6-<12	28 (57.1)	29 (60.4)	57 (58.8)		
	≥12-<14	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (2.1)		
	Unknown	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)		
	Mean	5.9	6.4	6.4		t p = 0.5852
	SD	2.0	6.0	2.6		
Median	6	6	6			
Severity of infection	None ^{b)}	2 (4.1)	6 (12.5)	8 (8.2)	Fisher p = 0.0059	
	Mild	11 (22.4)	5 (10.4)	16 (16.5)		
	Moderate	25 (51.0)	35 (72.9)	60 (61.9)		
	Severe	11 (22.4)	2 (4.2)	13 (13.4)		

^{a)} Fisher, Fisher's exact test; t, Student's t-test.

^{b)} None: Score 1 of throat findings.

6. 統計解析

患者背景および臨床成績についてはFisherの直接確率またはStudentのt検定を用い、口腔内常在菌叢の変動についてはWilcoxon符号付順位検定を用いた。なお、有意水準は0.05とした。

結果

1. 症例の構成とプロフィール

症例構成をFig. 1に示す。登録患者はCDTR-PI群は72例、AMPC群は58例であったが、再診しなかった23例を除いたCDTR-PI群54例、AMPC群53例を安全性解析対象例とした。また、細菌培養でGASが分離され、再診されたCDTR-PI群

Table 4. Tonsillopharyngitis profiles.

		Number of cases (%)		
		Cefditoren pivoxil	Amoxicillin	Total
Number of subjects administered		72	58	130
β -hemolytic <i>Streptococcus</i>		56 (77.8)	52 (89.7)	108 (83.1)
Virus		3 (4.2)	1 (1.7)	4 (3.1)
β -hemolytic <i>Streptococcus</i> + virus		4 (5.6)	1 (1.7)	5 (3.8)
Others ^{a)}		9 (12.5)	4 (6.9)	13 (10.0)
β -hemolytic	Group A	60 (83.3)	52 (89.7)	112 (86.2)
<i>Streptococcus</i>	Group G	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.8)
Virus	Enterovirus	4 (5.6)	0 (0.0)	4 (3.1)
	Rhinovirus	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	Influenza virus	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (1.5)
	hMPV ^{b)}	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.8)

^{a)} Others: Cefditoren pivoxil group : *S. pneumoniae* 1, *H. influenzae* 2, not isolated 6

Amoxicillin group : *H. influenzae* 1, *S. pneumoniae* + *H. influenzae* 3

^{b)} hMPV: human metapneumovirus.

49例, AMPC群48例を有効性解析対象例とした。有効性解析対象例のプロフィールをTable 3に示す。男女比ではCDTR-PI群で女児が多く($p=0.0428$), 平均年齢は約6歳で両群に有意差はなく($p=0.5852$), 中央値も6歳であった。重症度の内訳では, CDTR-PI群で有意差を持って重症度の高い症例が多かった($p=0.0059$)。

2. 検出微生物の内訳

治療前の咽頭ぬぐい液検体より行った一般細菌培養, およびreal-time PCRによるウイルスの検出の結果をTable 4に示す。登録患者130例中,

GASが112例(86.2%)で, G群 β 溶血性レンサ球菌(*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: GGS)が1例で分離された。ウイルスは4例が単独で, 5例が β 溶血性レンサ球菌と同時に検出された。検出されたウイルスはエンテロウイルスが4例, ライノウイルスおよびインフルエンザウイルスがそれぞれ2例, ヒトメタニューモウイルスが1例であった。

3. 臨床効果, 細菌学的効果および口腔内常在菌叢の変動

CDTR-PIの5日間投与群とAMPCの10日間投

Table 5. Clinical efficacy and end of treatment.

Treatment group	Number of cases (%)					Total	Efficacy ^{a)} (%)	Difference in efficacy ^{b)} (%)	Difference in efficacy (%) 95% CI ^{c)}
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total				
Cefditoren pivoxil	42 (85.7)	7 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	49	100			
Amoxicillin	47 (97.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	48	97.9	2.1	-2.0%~6.1%	

^{a)} Efficacy (%) = number of (Excellent + Good)/number of total x 100.

^{b)} Difference in efficacy (%) = Cefditoren pivoxil group - Amoxicillin group.

^{c)} CI: confidence interval.

与群の臨床効果と細菌学的効果の比較を Table 5 に示す。臨床効果である有効率は CDTR-PI 群が 100%、AMPC 群が 97.9% であった。有効率の差の 95% 信頼区間 (95% CI) は -2.0~6.1% であり、CDTR-PI の AMPC に対する非劣性が検証された。

細菌学的効果である除菌率は両群とも 100% であった。

CDTR-PI の 5 日間投与と AMPC の 10 日間投与が口腔内常在菌叢に及ぼす影響を、viridans group streptococci とナイセリア属の菌量の変化で検討した結果を Fig. 2 に示す。CDTR-PI 群では治療前後で口腔内常在菌叢の菌量に有意な変動は認められなかった ($p=0.5761$)。一方、AMPC 群では治療後に菌量が有意に減少した ($p=0.0049$)。なお、副作用に関しては両群ともに重篤なものは認めなかった。

4. *emm* 遺伝子型別と薬剤感受性

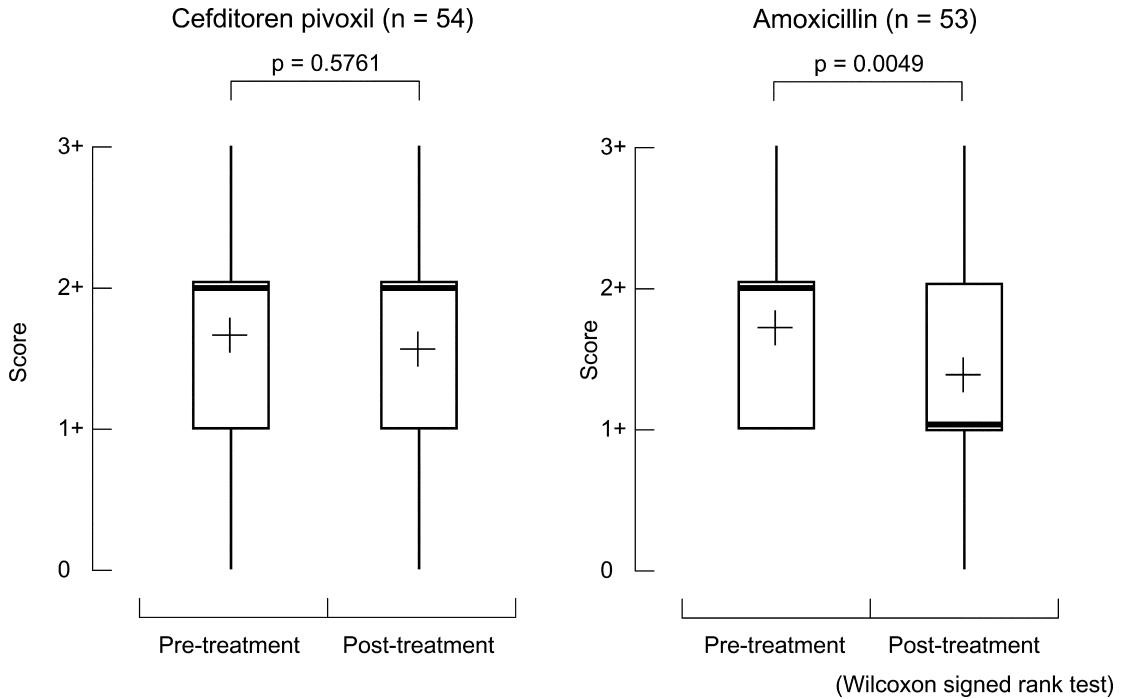
112 例より分離された GAS 112 株の *emm* 遺伝子型別を Table 6 に、薬剤感受性を Table 7 に示す。*emm* 遺伝子型では 4 型と 12 型の検出頻度が最も高く (それぞれ 28.6%)、次いで 1 型と 6 型 (それぞれ 10.7%) が高かった。

薬剤感受性を比較すると、CDTR が最も優れており ($MIC_{90}=0.008 \mu\text{g/mL}$)、次いで PCG ($MIC_{90}=0.008 \mu\text{g/mL}$)、AMPC ($MIC_{90}=0.016 \mu\text{g/mL}$) とペニシリン系薬が優れていた。マクロライド系薬の CAM と AZM については感受性が二峰性であり、 MIC_{50} と MIC_{90} が乖離し、45% がマクロライド耐性であった。キノロン系薬の LVFX の MIC_{90} は $2 \mu\text{g/mL}$ であった。

考察

小児 GAS 性咽頭・扁桃炎の治療には、過去 50 年以上にわたってペニシリン系薬の 10 日間治療

Fig. 2. Variation in bacterial content of oral flora.



The top, bottom, and line through the box correspond to the 75th percentile, 25th percentile, and 50th percentile (median) respectively. The whiskers extend from the minimum to maximum. The cross in the box indicates the arithmetic mean.

Table 6. M protein gene (*emm*) type.

<i>emm</i> type	Number of isolates	%
1	12	10.7
3	3	2.7
4	32	28.6
6	12	10.7
11	3	2.7
12	32	28.6
28	3	2.7
53	1	0.9
75	8	7.1
87	1	0.9
89	2	1.8
118	3	2.7

Table 7. Antibiotic susceptibility of 112 strains of *Streptococcus pyogenes* isolated from pediatric tonsillopharyngitis.

Antimicrobial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Resistance rate (%)
	Range	50%	90%	
Penicillin G	$\leq 0.004 - 0.16$	0.008	0.008	0
Amoxicillin	0.008 - 0.16	0.016	0.016	0
Cefditoren ^{a)}	$\leq 0.004 - 0.008$	0.008	0.008	0
Levofloxacin	0.25 - 2	0.5	2	0
Clarithromycin	0.03 - >64	0.06	>64	45
Azithromycin	0.25 - >64	1	>64	45

^{a)} Cefditoren is the active form of cefditoren pivoxil.

がゴールドスタンダードとされてきた。しかし、小児での GAS 除菌失敗例が注射ペニシリン系薬で 37%~42%、経口ペニシリン系薬で 35% に及ぶとの報告がある⁸⁾。このように GAS 性咽頭・扁桃炎に対するペニシリン系薬の効果が充分ではない原因として、口腔内にペニシリンを分解する β ラクタマーゼ産生細菌の存在 (*Moraxella catarrhalis* など)、GAS の増殖を抑制する口腔内常在菌 (interfering organisms) の減少、GAS の細胞内侵入 (ペニシリン暴露からの逃避)、そして服薬期間が長いこと服薬コンプライアンスが悪い、などが考えられている⁴⁾。

一方、GAS 性咽頭・扁桃炎に対するセフェム系薬の有効性が指摘されてきた。CASEY ら¹⁾ は、小児 GAS 性咽頭・扁桃炎に対する経口セフェム系薬 10 日間と経口ペニシリン系薬 10 日間治療の比較対照試験をまとめて meta-analysis を行った。全体の細菌学的有効率は、セフェム系薬 92.6% (3,969 例中 3,677 例)、ペニシリン系薬 80.6% (3,156 例中 2,544 例)、臨床的有效率は、セフェム系薬 93.6% (3,610 例中 3,378 例)、ペニシリン系薬 85.8% (2,838 例中 2,434 例) であった。この

研究の最近 10 年間 (1990 年~1999 年)、18 の論文に限ってみると、投与されたペニシリン系薬はすべて penicillin V (PCV) であり、セフェム系薬は本邦の小児にも使用されている cefaclor, cephalexin, cefixime (CFIX), cefpodoxime (CPDX) そして cefdinir (CFDN) が含まれていた。その細菌学的有効率は、セフェム系薬 92.8%、PCV 79.4%、一方臨床的有效率は、セフェム系薬 93.7%、PCV 86.3% であり、オッズ比 (OR) は細菌学的有効性 3.25 (95% CI 2.49~4.23)、臨床的有效性 2.3 (95% CI 1.62~3.26) と細菌学的有効性、臨床的有效性ともにセフェム系薬が優れていた。さらに CASEY ら³⁾ は、経口セフェム系薬 4~5 日間の短期治療と経口ペニシリン系薬 10 日間治療を比較した 12 の論文をまとめて meta-analysis を行った。その細菌学的有効性は経口セフェム系薬短期治療の方が優れており [OR 1.47 (95% CI 1.06~2.03), $p=0.02$]、一方臨床的有效性は同等であった [OR 1.35 (95% CI 0.90~2.03), $p=0.14$] と報告している。この 12 の論文で用いられたセフェム系薬は、CPDX, CFIX そして CFDN が含まれているが、本邦の小児には使用さ

れない cefuroxime や cefadroxil が含まれていた。

このような背景をもとに、われわれは急性 GAS 性咽頭・扁桃炎小児を対象に、本邦で使用頻度が高い CDTR-PI の 5 日間の短期治療と、AMPC の 10 日間投与との比較対照試験をおこなった。CDTR-PI は、CDTR を活性本体とするプロドラッグ型の経口セフェム系薬であり、*ftsI* 遺伝子にコードされた細菌の細胞分裂に必須の酵素であるペニシリン結合蛋白に強く結合することで殺菌的に抗菌力を発揮する⁹⁾。特に呼吸器感染症原因菌であり、薬剤耐性化が問題となっている肺炎球菌やインフルエンザ菌に対して強い抗菌力を示す。

急性 GAS 性咽頭・扁桃炎に対する有効率は、CDTR-PI 群 100% (49/49 例)、AMPC 群 97.9% (47/48 例) であり、両群間で同等性が認められた。細菌培養により GAS が分離されなかった症例を含む咽頭・扁桃炎に対する臨床効果でも、CDTR-PI 群 (54 例) の有効率は 98.1%、AMPC 群 (51 例) の有効率は 96.2% であり (差の 95% CI -0.0434~0.0819)、同等性が検証された。また、細菌学的効果において、除菌率は両群とも 100% であった。

CDTR-PI 群に重症例が多く含まれていた (49 例中 11 例, 22.4%) が、その原因の一つに、CDTR-PI 群の方がウイルスの分離頻度が高かったことが影響している可能性が考えられる。しかし、例数が少ないことから、ウイルスの分離頻度と重症度との関係は今後の検討課題であると考えられる。なお、CDTR-PI 群の重症例 11 例はいずれも著効を示した。

このようにわれわれの検討では、急性 GAS 性咽頭・扁桃炎小児に対して、CDTR-PI 5 日間の短期治療は AMPC の 10 日間治療と臨床効果および細菌学的効果ともに同等であることが示された。またこの研究で分離された GAS 112 株の *emm* 遺伝子型別は、近年本邦で流行している遺伝子型と同様であった。薬剤感受性では β ラクタム薬には

耐性菌はなく、一方マクロライド系薬の耐性率は 45% に及んでいた。われわれが 1994 年 1 月~1996 年 12 月に行った小児分離 GAS 193 株の検討では、T 血清型別では今回と同様に、4 型と 12 型が優位であったが、薬剤感受性では分離菌の約 11% がマクロライド耐性であった (自検例)。分離された GAS の *emm* 遺伝子型別を調べることは再燃か再感染かの鑑別にも有用と考えられ、また、ここ数年でマクロライド耐性 GAS が急速に増加している可能性があることから、今後とも *emm* 遺伝子型を含めた継続的なサーベイランスが必要である。

われわれの研究を含め、小児急性 GAS 性咽頭・扁桃炎の治療にはペニシリン系薬に比べてセフェム系薬の方が細菌学的効果および臨床効果において同等か、あるいは優れていることが示された。しかし、ペニシリン系薬の方が安価であること、また広域セフェム系薬は口腔内常在菌叢へ影響し、その結果薬剤耐性菌を増加させるとする反論もある¹⁰⁾。Brook ら¹¹⁾ は、amoxicillin-clavulanate (AMPC/CVA) と CFDN をそれぞれ 10 日間投与した急性中耳炎小児に対して、口腔内常在菌叢の変動と potential pathogens である肺炎球菌、インフルエンザ菌、そして *M. catarrhalis* の検出状況を検討した。その結果、口腔内常在菌叢の変動は AMPC/CVA 投与群に比べて CFDN 投与群で有意に少なく、この状態は約 2 か月後も持続していた。さらに AMPC/CVA 投与群は CFDN 投与群に比べて、投与終了直後に減少した potential pathogens の再定着率が有意に高いことが示された。口腔内常在菌叢を形成する、 γ -、 α -レンサ球菌や *Peptostreptococcus* species, *Prevotella* species は interfering organisms として、GAS を含めた potential pathogens の定着や増殖を抑制するメカニズムの一つとされている⁴⁾。われわれの研究では、口腔内常在菌叢として viridans group streptococci とナイセリア属の菌量の変化を検討した。治療前後におけるそれらの変動は、CDTR-PI 群では有意

な変化が認められなかったのに対し、AMPC群では菌量の有意な減少が認められた。この結果よりCDTR-PIはAMPCに比べて口腔内常在菌叢を乱さないことが証明された。

以上より、小児急性GAS性咽頭・扁桃炎の治療においても、口腔内常在菌叢を乱しにくいセフェム系薬を用いることで、ペニシリン系薬より優れた細菌学的効果および臨床効果をもたらすことが期待される。また短期治療を行うことの利点として、コスト抑制、コンプライアンスの向上、副作用発現頻度の減少（特にピボキシル基を有する場合、血清カルニチン低下）、薬剤耐性菌出現頻度の減少、患者および保護者の精神的負担の軽減などがあげられる。これらを考慮し、CDTR-PIの5日間投与は小児急性GAS性咽頭・扁桃炎治療の選択薬の一つとして有用な薬剤と考えられた。

文献

- 1) CASEY, J. R. & M. E. PICHICHERO: Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 113: 866~882, 2004
- 2) BROOK, I.: Antibacterial therapy for acute group A streptococcal pharyngotonsillitis. *Pediatr. Drugs* 4: 747~754, 2002
- 3) CASEY, J. R. & M. E. PICHICHERO: Metaanalysis of short course antibiotic treatment for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 24: 909~917, 2005
- 4) BROOK, I.: Penicillin failure in the treatment of acute and relapsing tonsillopharyngitis is associated with copathogens and alteration of microbial balance: a role for cephalosporins. *Clin. Pediatr.* 46: 17S~24S, 2007
- 5) 九鬼清典：小児の扁桃炎の治療。山中 昇，横田俊平（編），薬剤耐性菌による上気道・下気道感染症に対する治療戦略。金原出版，東京，2002，pp. 112~122
- 6) BEALL, B.; R. FACKLAM & T. THOMPSON: Sequencing *emm*-specific PCR products for routine and accurate typing of group A streptococci. *J. Clin. Microbiol.* 34: 953~958, 1996
- 7) 生方公子，諸角美由紀，千葉菜穂子，濱野（長谷川）恵子：Tebipenem pivoxilの小児臨床第III相試験におけるreal-time PCR法による急性中耳炎の原因微生物の検索。日本化学療法学会雑誌57 (S-1): 49~57, 2009
- 8) KAPLAN, E. L. & D. R. JOHNSON: Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicillin G and of oral penicillin V in eradication of group A streptococci from children with acute pharyngitis. *Pediatrics* 108: 1180~1186, 2001
- 9) YAMADA, M.; T. WATANABE, T. MIYARA, *et al.*: Crystal structure of cefditoren complexed with *Streptococcus pneumoniae* penicillin-binding protein 2X: structural basis for its high antimicrobial activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51: 3902~3907, 2007
- 10) SHULMAN, S. T. & M. A. GERBER: So what's wrong with penicillin for strep throat? *Pediatrics* 113: 1816~1819, 2004
- 11) BROOK, I. & A. E. GOBER: Long-term effects on the nasopharyngeal flora of children following antimicrobial therapy of acute otitis media with cefdinir or amoxicillin-clavulanate. *J. Med. Microbiol.* 54: 553~556, 2005

Antibiotic therapy against acute tonsillopharyngitis in children due to group A β -hemolytic streptococci: Comparison of clinical efficacy, the bactericidal effects, and effects on oral flora between cefditoren pivoxil for 5 days and amoxicillin for 10 days

NAOKI TSUMURA^{1,2)}, KENSUKE NAGAI^{1,3)}, HIDENOBU HIDAKA¹⁾,
YASUSHI OTSU¹⁾, YUHEI TANAKA¹⁾, SHIGERU IKEZAWA⁴⁾,
SHINICHI HONMA⁵⁾, SHIZUO SHINDO⁶⁾ and KIMIKO UBUKATA⁷⁾

¹⁾ Department of Pediatrics and Child Health,
Kurume University School of Medicine

²⁾ Tsumura Clinic

³⁾ Nagai Pediatric Clinic

⁴⁾ Ikezawa Children's Clinic

⁵⁾ Honma Children's Clinic

⁶⁾ Shindo Children's Clinic

⁷⁾ Laboratory of Molecular Epidemiology for Infectious Agents,
Kitasato Institute for Life Sciences, Kitasato University

We compared the clinical efficacy, the bactericidal effects, effect on the oral microbial flora, and adverse reactions between cefditoren pivoxil (CDTR-PI) for 5 days and amoxicillin (AMPC) for 10 days in children with acute group A β -hemolytic streptococci (GAS) tonsillopharyngitis, and simultaneously examined the *emm* genotype and drug susceptibility of the isolated GAS.

The results showed that the clinical efficacy was 100% for CDTR-PI and 97.9% for AMPC, with no difference between the two groups, and the bacterial elimination rate was 100% in both groups. No serious adverse event was noted in either group. On the other hand, concerning changes in the oral microbial flora between before and after treatment, the amount of bacteria showed no change in the CDTR-PI group ($p=0.5761$) but clearly decreased in the AMPC group ($p=0.0049$). This indicates that CDTR-PI does not disturb the oral microbial flora compared with AMPC. Also, the *emm* types determined in the 112 GAS strains isolated in this study were similar to those that have recently been isolated frequently in Japan. Concerning the drug resistance, none of the isolates showed resistance to β -lactam antibiotics, but 45% of them were resistant to macrolides.

The advantages of short-term treatment are considered to include a lower cost, improvement in drug compliance, decrease in the frequency of the occurrence of adverse reactions, decrease in the frequency of the appearance of drug-resistant strains, and alleviation of the psychological burden of patients and their parents. For these reasons, we conclude that CDTR-PI for 5 days is a useful option for the treatment of acute GAS tonsillopharyngitis in children.