

【原著・臨床】

A 群溶血レンサ球菌性咽頭炎・扁桃炎例に対する経口抗菌薬投与後の除菌率の比較

中山 栄一^{1,3)}・砂押 克彦^{2,3)}・鈴木 悦子³⁾・小林 玲子³⁾・百村 芽衣¹⁾
舟木 尚美¹⁾・飯塚 雄俊¹⁾・近藤 康夫⁴⁾・田島 剛¹⁾・生方 公子³⁾

¹⁾博慈会記念総合病院小児科*

²⁾埼玉県衛生研究所臨床微生物担当

³⁾北里大学北里生命科学研究所感知情報学研究室

⁴⁾こんどうこどもクリニック

(平成 16 年 5 月 18 日受付・平成 16 年 7 月 13 日受理)

2001 年 2 月～2003 年 7 月までの間に、博慈会記念総合病院小児科外来を受診し、臨床症状から A 群溶血レンサ球菌による咽頭炎・扁桃炎が疑われ、迅速抗原検査によって A 群溶血レンサ球菌が陽性と判定された 622 名を対象とした。これらの症例に対し、amoxicillin (AMPC), cefaclor (CCL), cefditoren pivoxil (CDTR-PI), cefcapene-pivoxil (CFPN-PI), clarithromycin (CAM), および azithromycin (AZM) のいずれかを曜日ごとに薬剤を変える投与方法により除菌率の比較を行った。投与期間終了後、その時点から 7 日目に再び細菌検査を行い、除菌の有無を確認した。

除菌率は CDTR-PI の投与例で(149/158 例: 94.3%)と最も優れ、次いで AMPC(98/110 例: 89.1%), CFPN-PI(111/128 例: 86.7%), CAM(63/75 例: 84.0%), CCL(65/80 例: 81.3%), そして AZM(54/71 例: 76.1%)の順であった。各薬剤間における除菌率には有意差が認められた。CDTR-PI と AMPC との間には有意差を認めなかったが、CCL, CFPN-PI, および CAM との間には危険率 5% 以下で有意差を認め、さらに AZM との間には危険率 1% 以下で明らかな有意差を認めた。特に CAM あるいは AZM 投与例において、マクロライド耐性遺伝子保持株が起炎菌であった 11 例は全例で除菌されていない。

以上の成績から、A 群溶血レンサ球菌感染症の治療に際し、マクロライド系薬よりも β ラクタム系薬のほうがより適切であることが示唆された。

Key words: *Streptococcus pyogenes*, pharyngotonsillitis, macrolide-resistant gene, eradication rate, oral antibiotics

A 群溶血レンサ球菌(A 群レンサ球菌)による咽頭炎や扁桃炎は、小児にみられる一般的な気道感染として知られている。近年、迅速診断キットの開発により、本菌による感染症は発症の初期段階において、他の病原微生物と容易に識別できるようになってきたが、A 群レンサ球菌が原因菌と判明した際には、適切な抗菌薬療法を行い、リウマチ熱や急性糸球体腎炎等につながる再燃や再排菌例を極力防止することが肝要である。

現在、A 群レンサ球菌感染症例に対する第一選択薬剤としては、本邦においては amoxicillin (AMPC) 等のペニシリン系薬が推奨されている¹⁾。しかし、小児の外来受診例に対しては、本菌に感受性を有するマクロライド系薬や経口セフェム系薬なども使用されているのが現状である。

本邦における A 群レンサ球菌の薬剤耐性化の動向を調べると、1970 年代の後半にはすでに T12 型のマクロライド耐性

菌が流行し、問題化している^{2,3)}。これらの耐性遺伝子はプラスミド上に存在し、溶原化ファージによって容易に感性菌へと伝達されることも明らかにされている⁴⁾。しかし、T12 型菌の流行が次第に終息するとともに、時期を同じくして経口セフェム系薬の使用量の増加と並行するように、マクロライド耐性菌は次第に減少し、1990 年代の半ばには 5% 以下となった⁵⁾。

また、1989 年に Stevens ら⁶⁾によって劇症型 A 群レンサ球菌感染症例が報告されると、本邦においても大きな問題となった^{7,8)}。当時の A 群レンサ球菌は T1/M1 型、T3/M3 型菌が主体で、毒素としては streptococcal pyrogenic exotoxin (SPE) A の産生株が多かったと報告されている⁸⁾。

一方、近年、clarithromycin (CAM) や azithromycin (AZM) 等、いわゆるニューマクロライド系薬と呼ばれる薬剤の上・下気道感染症に対する使用量増加は、再びマクロライド系薬

Table 1. Randomized dosing protocol for 6 oral antibiotics in pediatric outpatients with pharyngotonsillitis due to *Streptococcus pyogenes*

Dose (day)	Amoxicillin	Cefaclor	Cefditoren pivoxil	Cefcapene pivoxil	Clarithromycin	Azithromycin
Total dose (mg/kg)	20	20	6	6	10	10
Maximum dose/day (mg)	750 mg	750 mg	300 mg	300 mg	400 mg	500 mg
Average dose/day (mg/kg) ± SD	20.31 ± 0.69	20.0 ± 0.46	6.12 ± 0.38	6.04 ± 0.42	9.55 ± 0.68	11.03 ± 0.57
Times /day	2	2	2	2	2	1
Dosing period (day)	10	7	7	7	7	3

全般に耐性を示す肺炎球菌等の分離頻度の上昇等につながっているといわれる^{9,10}。

それと並行するかのように、本系統の薬剤を投与した A 群レンサ球菌感染症例においても、臨床効果の得られない症例が散見されるようになり、マクロライド系薬に対する耐性化が再び進行しているような印象がもたれた。

欧米においては、SANFORD GUIDE¹¹にみられるように、A 群レンサ球菌感染症の治療薬として、penicillinV だけではなく、セフェム系薬やマクロライド系薬の使用も記載されている。

一般的に β ラクタム系薬の治療成績に比べ、マクロライド系薬のそれはやや低いとされるが、わが国においては抗菌薬市販後に同一の時系列で比較した成績は、8 年前の角田らの報告^{12,13}以来見当たらない。そのようなことに着目し、A 群レンサ球菌による咽頭・扁桃炎例を対象として、本菌が適応菌種として認められている 6 種の経口抗菌薬を受診の曜日ごとに違えて投与し、治療効果と同時に治療終了後の除菌率について比較検討を行った。

また、分離された A 群レンサ球菌について、PCR 法によるマクロライド耐性遺伝子の検索、各種抗菌薬に対する感受性、および血清型別等の疫学解析も行った。

本論文においては、投与されたそれぞれの経口抗菌薬の治療成績と治療終了後の除菌率について比較検討した成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 対象症例

2001 年 2 月から 2003 年 7 月までの 2 年 6 カ月間に、博慈会記念総合病院小児科外来を受診し、咽頭発赤等の臨床症状から A 群レンサ球菌による咽頭・扁桃炎が疑われ、迅速抗原検査(ストレップ A テストパック・プラス(ダイナボット社))によって陽性と判定された 622 名を対象とした。

2. 抗菌薬の投与方法

治療に用いた経口抗菌薬は、A 群レンサ球菌感染症が適応症として認められている次の 6 薬剤とした。すなわち、① AMPC(明治製薬)、② cefaclor(CCL:塩野義製薬)、③ cefcapene pivoxil(CFPN-PI:塩野義製薬)、④ cefditoren pivoxil(CDTR-PI:明治製薬)、⑤ CAM(大正製薬)、⑥ AZM(ファイザー製薬)の 6 薬剤である。それ

ぞれの薬剤の 1 日投与量 (mg/kg)、1 日投与回数、および投与日数(期間)は Table 1 に示した。

これら抗菌薬の投与方法は、曜日によって処方薬剤が異なる無作為割付として実施した。なお、1 日の投与回数は、通園、通学等、患児の生活様式を考慮し、服薬遵守の割合の高い 1 日 1~2 回を基準としたため、①②③④の薬剤は、わが国の適応用法とは一致していない。

また、投与開始から 7 日後に血尿と蛋白尿の有無を検尿、さらに 1 週間後に再燃調査のための検尿と咽頭培養を施行した。

3. 細菌培養

迅速抗原検査で A 群レンサ球菌の存在が疑われた症例については、咽頭ぬぐい液を全例で採取し、当病院が細菌検査を外部委託している三菱化学 BCL に提出し、ルーチンの細菌検査を施行した。分離された細菌のうち、A 群レンサ球菌のみ薬剤感受性、耐性遺伝子検索、および血清型別を実施するために、北里大学北里生命科学研究所感染情報学研究室へ再送付した。被験菌は再び単離培養を行った後、10% スキムミルク培地へ接種し、使用時まで -80℃ に保存した。なお、今回の基礎的解析の対象となった菌株は、2002 年 4 月以降の 397 株である。

4. マクロライド耐性遺伝子の検索

A 群レンサ球菌におけるマクロライド耐性遺伝子の有無は、肺炎球菌のマクロライド耐性遺伝子識別のために作成した *mefA* 検索用 primer と *ermB* 検索用 primer を使用した。すなわち、*mefA* 検索用¹⁴)の sense primer は 5'-G₁₈₀GGACCTGCCATTGGTGTGC₁₉₉-3'、reverse primer は 5'-C₅₈₁CCAGCTTAGGTATACGTAC₅₆₂-3' であり、増幅される DNA 断片は 402bp である。*ermB* 検索用¹⁵)の sense primer は 5'-C₇₂₁GTACCTTGGATATTCACCG₇₄₀-3'、reverse primer は 5'-G₉₄₄TAAACAGTTGACGATATTCTCG₉₂₂-3' で、増幅される DNA 断片は 224bp である。なお、*ermTR* 遺伝子¹⁶)用の primer は、sense primer を 5'-G₅₇₈CTACCTTATTGTAGAGAGGG₅₉₈-3'、reverse primer を 5'-A₈₇₂CATT CGCATGCTTCAGCACC₈₅₂-3' とした。増幅される DNA 断片は 295bp である。

PCR の条件はすでに述べた方法に従って実施した¹⁰。

5. 統計学的解析

各薬剤間における除菌率についての有意差検定は、統

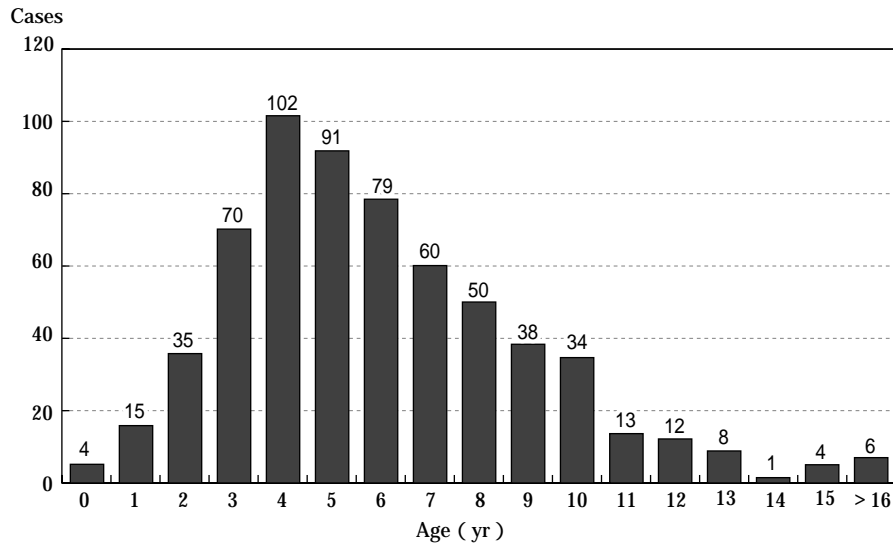


Fig. 1. Age distribution of patients (n = 622)

Table 2. Comparison of *Streptococcus pyogenes* (GAS) eradication after treatment with 6 oral agents for pediatric outpatients with pharyngotonsillitis

Status	Amoxicillin	Cefaclor	Cefditoren pivoxil	Cefcapene pivoxil	Clarithromycin	Azithromycin
Cases (male vs female)	110 (50/60)	80 (37/43)	158 (74/84)	128 (70/58)	75 (36/39)	71 (31/40)
Patient age	4.8y	5.7y	5.1y	4.9y	5.3y	6.2y
GAS eradication cases (%)	98 (89.1)	65 (81.3)	149 (94.3)	111 (86.7)	63 (84.0)	54 (76.1)

計解析ソフトのエクセル統計 2002 (社会情報サービス) を用い、 χ^2 検定により行った。

II. 結 果

1. 年齢分布

対象となった 622 症例の全体の年齢分布を Fig. 1 に示す。発症年齢は 4 歳にピークを認め、年齢が上がるに従い症例数は漸次減少した。発症例の多くは 10 歳までであった。

6 薬剤グループごとにエントリーされた症例の年齢分布に片寄りが無いかを検討したが、Table 2 に示すように各グループ間に差は認められなかった。

2. 経口抗菌薬 6 薬剤投与後の除菌率の比較

AMPC, CCL, CDTR-PI, CFPN-PI, CAM, および AZM のそれぞれを、方法の項に記した規定期間服薬させた後、投与終了後の 7 日目から 10 日目の間に 2 度目の細菌検査を実施した。その検査結果に基づく各薬剤の A 群レンサ球菌の除菌率について Table 2 に示す。

症例数の内訳は、AMPC 投与が 110 例、CCL が 80 例、CDTR-PI が 158 例、CFPN-PI が 128 例、CAM が 75 例、AZM が 71 例となっていたが、各薬剤間の処方数には有意差は認めなかった。また、薬剤の投与を受けた男女比

にも差はなかった。

除菌率の最も優れていたのは CDTR-PI (149/158 例: 94.3%) で、次いで AMPC (98/110 例: 89.1%), CFPN-PI (111/128 例: 86.7%), CAM (63/75 例: 84.0%), CCL (65/80 例: 81.3%), そして AZM (54/71 例: 76.1%) の順であった。

これらの各薬剤間における除菌率について、有意差検定を行った成績を Table 3 に示す。CDTR-PI は AMPC との間には有意差を認めなかったが、CCL, CFPN-PI, および CAM との間には危険率 5% 以下 (*) で有意差を認め、AZM との間には危険率 1% 以下 (**) で明らかな有意差を認めた。

AMPC は CCL, CFPN-PI, CDTR-PI, CAM との間には有意差はないものの、AZM との間には危険率 5% 未満 (*) で有意差を認めた。

最初に規定した各薬剤の投与量と投与期間における A 群レンサ球菌の除菌率を有意差検定の上から優れた順に記すと、CDTR-PI > AMPC > CFPN-PI = CAM = CCL > AZM という成績であった。

なお、各抗菌薬内服終了後 1 週間目の尿検査において、(+++) の血尿が 6 例、(++) が 12 例、(+) が 12

Table 3. Validation of advantages between 6 oral agents for eradicating causative *Streptococcus pyogenes* from outpatients with pharyngotonsillitis

Agents	Cefaclor	Cefcapene pivoxil	Cefditoren pivoxil	Clarithromycin	Azithromycin
Amoxicillin	0.4678	0.5769	0.1180	0.3111	0.0195 (*)
Cefaclor		0.8108	0.0245 (*)	0.7914	0.1439
Cefcapene pivoxil			0.0265 (*)	0.5193	0.0429 (*)
Cefditoren pivoxil				0.0102 (*)	0.00005 (**)
Clarithromycin					0.2291

Statistical analysis was made with χ^2 test. * : significance of $\leq 5\%$; ** : significance of $\leq 1\%$.

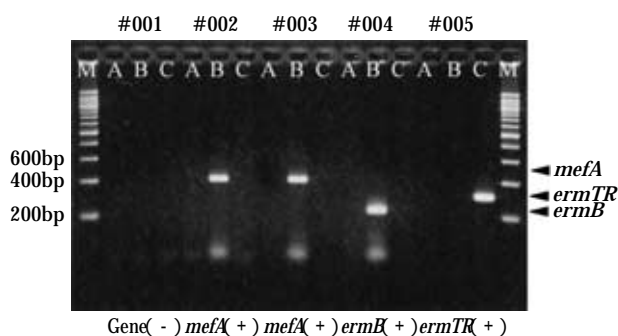


Fig. 2. Identification of *mefA*, *ermB*, and *ermTR* genes mediating macrolide resistance by PCR in *Streptococcus pyogenes* of clinical isolates.

例, および(±)が13例それぞれ認められた。これらの症例のうち, 5例は以前から無症候性で血尿(+)と診断されていた。血尿が認められた43例に対する1カ月後の尿検査では, 血尿(+++)中の3例, (++)中の2例, (+)中の2例の計7例が依然として血尿陽性であった。しかし, 低補体値を認めたのは, そのうち(+++)を示した3例中の2例であり, 治療抗菌薬としてはAMPCとCFPN-PIがそれぞれ使用されていた。なおこれら7例については, さらに1カ月後に当院腎臓外来にてフォローアップされているが, 急性糸球体腎炎の症状は認められていない。

3. マクロライド耐性遺伝子・保有状況と除菌との関係

対象とした622症例中, A群レンサ球菌が収集でき, 阻止円や耐性遺伝子が解析できたのは397株であった。対象症例数と検査菌株数に違いがあるのは, 実験を開始する以前の菌株について, 細菌検査を委託している業者より返却を受けていなかったことによる。

解析可能であった菌株のうち, ルーチンのディスクによる薬剤感受性検査においてマクロライド耐性と判定された株は29株(7.3%)であった。そのうち, Fig. 2に示すように, PCRによってマクロライド耐性遺伝子の存在が明らかになった株は27株認められた。*mefA*保持株が15株, *ermB*保持株が12株, *ermTR*保持株が3株認められた。

これらの耐性遺伝子保持株と保持しない株のEMディスクでの阻止円直径の成績をFig. 3に示す。*mefA*, *ermB*, および*ermTR*保持株は, EM(15 μg/disc)含有ディスクで容易に識別可能であった。

一方, これら29株のマクロライド耐性株が分離された症例に対する各薬剤の治療成績を, 投与終了後から7日目の除菌状況として調べると, AMPC投与例で1/2例(投与110例中の0.9%), CCLで1/3例(投与80例中の1.3%), CDTR-PIで0/7例(投与158例中), CFPN-PIで2/6例(投与128例中の1.6%), CAMでは6/6例(投与75例中の8.0%), そしてAZMでは5/5例(投与71例中の7.0%)で菌陽性であった。つまり, マクロ耐性遺伝子を保持するA群レンサ球菌に対しては, CAMあるいはAZMは臨床的に無効であることが示された。

III. 考察

A群レンサ球菌はヒトに多彩な感染症を惹起する細菌であるが, 日常診療においてポピュラーにみられる病態は, 急性咽頭炎あるいは扁桃炎等である。これらの感染症例に対し, 欧米では長い間penicillinVの25~50 mg/kg/day・分4, 10日間の経口投与が第一選択として推奨されてきた。第二選択として, AMPC/clavulanic acid(CVA)の45 mg/kg/day・分2の10日間, erythromycinの20 mg/kg/day・分2の10日間, cefuroxime axetilの20 mg/kg/day・分2, cefdinirの7 mg/kg/day・分2の4~6日間, AZMの12 mg/kg/day・分1の5日間, CAMの15 mg/kg/day・分2の10日間等の投与が記載されている¹¹⁾。しかし, 最近では本菌による感染症に対し, セフェム系薬の除菌率がペニシリン系薬よりも有意に優れ, 短期間投与で済むという報告もみられる¹⁷⁾。

一方, わが国では本疾患に対し, AMPCの経口投与が第一選択薬となっているが, 比較的新しい経口セフェム系薬やニューマクロライド系薬がA群レンサ球菌感染症に対する効能を取得し, 相当量が外来患者に対して使用されつつある。A群レンサ球菌感染症においては, 続発症としてのリウマチ熱や糸球体腎炎等を防ぐためにも完全な除菌が求められるが, 本邦では角田ら^{12,13)}の報告において, セフェム系薬のほうが除菌率あるいは再排菌率において優れていたと報告されている。

欧州¹⁸⁻²¹⁾においてはマクロライド系薬に高い耐性率を

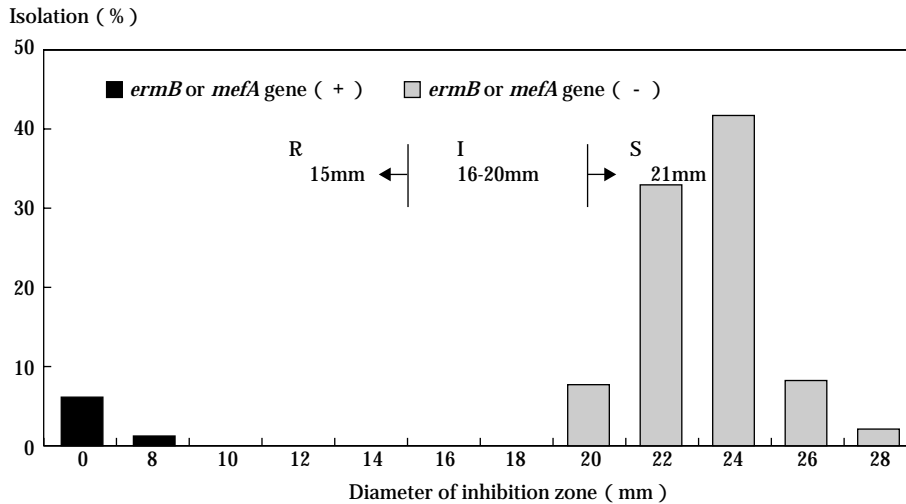


Fig. 3. Distribution of inhibition zone produced around erythromycin disc (15 µg/disc)

示す菌がみられはじめ、本邦においても耳鼻咽喉科領域由来株の中に耐性遺伝子保持株がすでに認められていることから²²⁾、再びマクロライド耐性菌の増加が懸念され始めた。

そのような背景から、小児のA群レンサ球菌感染症に対し、実際に投与されている6薬剤を選択し、曜日によって投与薬を変更する割付によってその除菌率の比較を試みたものである。本来、無作為割付には厳格な手法が組まれるべきであるが、投薬終了後の7~10日目の菌陽性の有無に重点を置いて比較し、その結果について有意差検定を行っていることから、得られた成績にはある程度客観性は認められると考えている。

結果の項に示した各薬剤間にみられる除菌率の優劣は、共同研究者が別の論文として報告する予定であるA群レンサ球菌に対する各薬剤の抗菌力の違い、薬物の体内動態、投与期間の違い、マクロライド系薬においては起炎菌が耐性菌であったか否かなどが影響していると考えられる。特に、マクロライド耐性遺伝子の *mefA*、あるいは *ermB* 保持株が起炎菌であったCAMあるいはAZM投与例では11例の全例で除菌できておらず、その後セフェム系薬によって治療が行われている。

このような事実は、当該マクロライド系薬が細胞内移行性に優れているとしても、耐性遺伝子保持株のMIC (8 µg/mL以上)には達していないことが主たる原因であるように思われる。本邦においてはそれぞれの抗菌薬の1回当たりの投与量が欧米に較べて少ない。加えてAZMでは、3日間投与では不十分であり、薬物移行性が優れているとされるメリットが発揮されていない可能性も考えられた。

今後A群レンサ球菌においても、マクロライド系薬の使用量の増加、流行菌型の変遷によって耐性菌の増加が懸念される²³⁾が、本菌による感染症が疑われる外来症例に

対しては、治療開始前に必ず細菌検査を施行し、感受性検査を実施しておくことが必要である。そして、それに基づいて治療薬の継続あるいは変更がなされるべきである。

なお、当院・小児科では、この疫学調査を終了した後、A群レンサ球菌陽性例にはAMPCとCDTR-PIの2薬剤中心の投薬治療に変更した。しかしながら、変更後にそれまでの除菌率に較べやや低下傾向が認められた。理由として、T12型を中心として現在検索中のfibronectin binding protein遺伝子²⁴⁾の高い保有状況(216/246株:87.6%)が関与している可能性も否定できない。このような除菌不成功例に対しては、投薬前に実施した咽頭培養の結果を踏まえ、投与薬の増量あるいはマクロライド耐性遺伝子を保持していないことを確認後、CAM等への変更が必要かも知れない。今後、発症に関わる菌側因子についても検討する必要があると考える。

なお、βラクタム系薬は通常1日3回投与であるが、コンプライアンスと除菌率を高めるためには、1日分を分2として投与する方法が行われてもよいと考えている。

文 献

- 1) 目黒英典: 上気道炎の原因菌と抗生剤。小児の感染症と化学療法 最近の話題(砂川慶介 編), p.28~31, 金原出版, 東京, 1993
- 2) 御藤納孝次郎, 平山 顕, 吉田律子: 最近猩紅熱患者から分離した溶連菌の薬剤感受性, 特にエリスロマイシン耐性菌の出現について。日本伝染病学会誌 46:80~82, 1972
- 3) 大久保暢夫, 柏木義勝, 柴田 実, 他: 最近6年間のA群レンサ球菌の薬剤感受性の推移について(1967-1972年度)。感染症学雑誌 47:506~509, 1973
- 4) Ubukata K, Konno M, Fujii R: Transduction of drug resistance to tetracycline, chloramphenicol, macrolides, lincomycin, and clindamycin with phages induced from

- Streptococcus pyogenes*. J Antibiotics 28: 681 ~ 688, 1975
- 5) 村木智子, 生方公子, 紺野昌俊, 他: A群溶血レンサ球菌のT型別と各種抗菌薬感受性 7施設で同時期に分離された菌株の解析。日臨微誌 5: 19 ~ 26, 1995
 - 6) Stevens D L, Tanner M H, Winship J, et al: Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. N Eng J Med 321: 1 ~ 7, 1989
 - 7) 清水可方, 大山晃弘, 笠間和典, 他: A群連鎖球菌によるtoxic shock like syndromeの1例。感染症学雑誌 67: 236 ~ 239, 1993
 - 8) 五十嵐英夫: 劇症型A群レンサ球菌感染症の疫学。劇症型A群レンサ球菌感染症(渡辺治雄, 清水可方 監修), p. 96 ~ 114, 近代出版, 東京, 1997
 - 9) 生方公子: 各種抗菌薬に対する感受性。改訂ペニシリン耐性肺炎球菌(紺野昌俊, 生方公子 共著), p.45 ~ 52, 協和企画通信, 東京, 1999
 - 10) Ubukata K, Iwata S, Sunakawa K: *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
 - 11) Gilbert D V, Moellering Jr R C, Sande M A, eds: The Sanford guide to Antimicrobial Therapy, 33rd edition. Antimicrobial Therapy, USA, 2003
 - 12) 角田 修, 和泉桂子, 譜久山民子, 他: 溶連菌咽頭炎におけるA群溶レン菌除菌に関する臨床検討。臨床と微生物 18: 669 ~ 671, 1991
 - 13) 角田 修, 目黒英典, 和泉桂子, 他: 溶連菌咽頭炎におけるA群溶レン菌除菌に関するアモキシシリンとスルタミシリンの比較検討。小児科臨床 48:495 ~ 499, 1995
 - 14) Clancy J, Petipas J, Dib-Haji F, et al: Molecular cloning and functional analysis of a novel macrolide-resistance determinant, *mefA*, from *Streptococcus pyogenes*. Mol Microbiol 22: 867 ~ 879, 1996
 - 15) Trieu-Cuot P, Poyart-Salmeron C, Carlier C, et al: Nucleotide sequence of the erythromycin resistance gene of the conjugative transposon Tn1545. Nucleic Acids Res 18: 3660, 1990
 - 16) Seppala H, Skurnik M, Soini H, et al: A novel erythromycin resistance methylase gene(*ermTR*)in *Streptococcus pyogenes*. Antimicrob Agents Chemother 42: 257 ~ 262, 1998
 - 17) Brook I: Antibacterial therapy for acute group a streptococcal pharyngotonsillitis: short-course versus traditional 10-day oral regimens. Paediatr Drugs 4: 747 ~ 754, 2002
 - 18) Bingen E, Fitoussi F, Doit C, et al: Resistance to macrolides in *Streptococcus pyogenes* in France in pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother 44: 1453 ~ 1457, 2000
 - 19) Giovanetti E, Montanari M P, Mingoia M, et al: Phenotype and genotype of erythromycin resistant *Streptococcus pyogenes* strain in Italy and heterogeneity of inducible resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 43: 1935 ~ 1940, 1999
 - 20) Baquero F, Garcia-Rodriguez J A, De Lomas J G, et al: Antimicrobial resistant of 914 beta-hemolytic streptococci isolated from pharyngeal swabs in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 43: 178 ~ 180, 1999
 - 21) Arpin C, Canron M H, Noury P, et al: Emergence of *mefA* and *MefE* genes in beta-haemolytic streptococci and pneumococci in France. J Antimicrob Agent Chemother 44: 1453 ~ 1457, 2000
 - 22) Billal D S, Hotomi M, Yamauchi K, et al: Macrolide-resistant genes of *Streptococcus pyogenes* isolated from the upper respiratory tract by polymerase chain reaction. J Infect Chemother 10: 115 ~ 120, 2004
 - 23) 渡邊慎司, 西村菜穂子, 後藤研誠, 他: A群レンサ球菌感染症の臨床的および細菌学的検討。小児感染免疫 15: 297 ~ 303, 2003
 - 24) Ferreti J J, McShan W M, Aadjic D, et al: Complete genome sequence of an M1 strain of *Streptococcus pyogenes*. Proc Natl Acad Sci USA 98: 4658 ~ 4663, 2001

Clinical efficacy of oral antibiotics in treating pharyngotonsillitis
caused by *Streptococcus pyogenes*
A comparative study of eradication among 6 agents

Eiichi Nakayama^{1,3}, Katsuhiko Sunaoshi^{2,3}, Etsuko Suzuki³, Reiko Kobayashi³,
Mei Momomura¹, Naomi Funaki¹, Taketoshi Iizuka¹, Yasuo Kondo⁴,
Tsuyoshi Tajima¹ and Kimiko Ubukata³

¹Department of Pediatrics, Hakujuikai Memorial Hospital, 5-11-1 Shikahama, Adachi-ku, Tokyo, Japan

²Division of Clinical Microbiology, Saitama Institute of Public Health

³Kitasato Institute for Life Sciences and Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University

⁴Kondo Children's Clinic

To evaluate the clinical efficacy of antibiotics in treating *Streptococcus pyogenes* (GAS) pharyngotonsillitis, we studied 622 pediatric outpatients at Hakujuikai Memorial Hospital between February 2001 and July 2003. Patients had been diagnosed with GAS pharyngotonsillitis based on clinical signs, throat cultures, and a rapid antigen detection test of GAS. The following antibiotics were randomly assigned to patients by the day of the week: amoxicillin, cefaclor, cefditoren pivoxil(PI), cefcapene pivoxil(PI), clarithromycin, and azithromycin. Throat cultures were obtained before treatment and on a follow-up visit 7 to 10 days after completion of antibiotic treatment, and GAS eradication among these agents was compared.

Cefditoren PI showed the highest eradication (149/158 patients; 94.3%), followed by amoxicillin (98/110; 89.1%), cefcapene PI (111/128; 86.7%), clarithromycin (63/75; 84.0%), cefaclor (65/80; 81.3%) and azithromycin (54/71; 76.1%). Cefditoren PI significantly reduced failure compared to antibiotics other than amoxicillin.

Of patients who had positive strains of macrolide resistance gene of *mefA* or *ermB*, eradication of GAS was failed in all episodes after treatment with clarithromycin or azithromycin (n = 11).

Our data suggests that β -lactam antibiotics are more proper agents than macrolides in treating GAS pharyngotonsillitis.