

## 【原著・臨床】

小児 A 群溶血連鎖球菌感染症に対する cefcapene pivoxil  
7 日間投与の多施設共同研究

坂 田 宏

旭川厚生病院小児科\*

(平成 18 年 5 月 22 日受付・平成 18 年 10 月 2 日受理)

2005 年 7 月から 9 月に、A 群溶血連鎖球菌 (GAS) 感染症の 6 カ月から 15 歳まで (平均  $5.2 \pm 2.4$  歳) の小児に対して cefcapene pivoxil (CFPN-PI) を原則的に 3 mg/kg を 1 日 3 回 7 日間投与し、臨床効果、除菌率、再燃の有無を検討した。分離された 129 株の T 血清型は 12 型が 52 株 (40.3%) と最も多く、次いで 4 型の 35 株 (27.1%)、1 型が 12 株 (9.3%) であった。3 名が服薬困難、14 名が再受診しなかったため 112 名で臨床効果および細菌学的効果を判定した。全員臨床所見の改善を認めたが、6 名 (5.4%) で投与終了時に GAS が検出された。6 名のうち 5 名では検出された T 血清型と PFGE パターンは一致していた。合併症と再燃の有無を観察した 108 名中、合併症を発症した児はなかったが、7 名 (6.5%) で再燃が確認された。投与終了後 1~11 日に発症しており、投与終了時に GAS が残存していた児が 4 名であった。1 名では T 血清型も PFGE パターンも異なっていた。

4 名 (3.3%) に副作用が認められ、3 名が下痢・軟便、1 名が嘔吐であったが、重篤な症状ではなかった。

**Key words:** *Streptococcus pyogenes*, cefcapene pivoxil, pharyngitis

A 群溶血連鎖球菌 (group A *Streptococcus*, GAS) による咽頭炎・扁桃炎あるいは猩紅熱は小児科では日常的な疾患である。しかし、他の小児期に発生する細菌感染症と異なって、リウマチ熱や急性糸球体腎炎といった特殊な合併症が知られており、予防するために発熱などの主要症状が消失しても 10 日間の抗菌薬投与が必要とされている。Penicillin 系薬が第一選択とされているが、その除菌率はそれほど高くないことを指摘する報告<sup>1)</sup>がみられる。Casey ら<sup>2)</sup>は GAS 感染症に対する抗菌薬の臨床効果を評価した多数の成績について、meta-analysis を行い、penicillin 系薬より cephalosporin 系薬は有効性が高かったと結論づけている。さらに、cephalosporin 系薬は 5 日間投与でも高い有効性を示す報告も認められる<sup>3,4)</sup>。著者は、cephalosporin 系薬の一つである、cefcapene pivoxil (CFPN-PI) を 7 日間投与して有効性を前方視的多施設共同研究として実施したので、その成績を報告する。

## I. 対象と方法

2005 年 7 月から 9 月にかけて、今回の臨床研究に賛同した旭川市内の小児科施設に来院した GAS 感染症の 15 歳以下の小児に対して、CFPN-PI を原則的に 3 mg/kg を 1 日 3 回 7 日間投与した。GAS 感染症の定義は、発熱・咽頭痛・発疹といった症状があり、咽頭培養で GAS が検出された例である。症状がなく保菌者と考えられた例は含まなかった。対象とした児は CFPN-PI 21 回分の服薬が終了した当日から 3 日以内に受診し、保護者から

服薬性、臨床症状、副作用の有無を聴取し、診察後咽頭培養を実施した。服薬終了後 1 から 2 週間後に合併症の発生の有無の確認のため、3 回目の受診。発熱など GAS 感染症の再燃と思われる症状が認められた児には随時受診して、咽頭培養を確認した。再燃の調査は最終的には 12 月末日まで行った。主要評価項目は、CFPN-PI による GAS の除菌率、投与終了後の再燃の頻度、安全性、服薬性とし、副次的評価項目として臨床効果の改善とした。試験の開始に先立ち、担当医はそれぞれの施設の規定に従って、対象患者の保護者に対して本研究についての内容と意義を説明し同意を得た。

検出された GAS の T 血清型は A 群溶血レンサ球菌 T 型別用免疫血清「生研」(デンカ生研)を用いて測定した。CFPN-PI 投与前後で GAS を検出した場合には Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) を実施した。菌株は血液寒天培地で 20 時間、35°C で培養し、綿棒で菌株をかきとり saline-EDTA (0.15 M NaCl, 10 mM EDTA (pH 8.0)) に懸濁し、遠心、洗浄した。遠心後の沈渣を Pett IV solution (1 M NaCl, 10 mM EDTA (pH 8.0)) に懸濁した後、等量の 2% 低融点アガロースを加え混和した。これをプラグモールドに注入し、固定させサンプルプラグを作成した。サンプルプラグをマイクロチューブに移して、achromopeptidase (4 mg/mL) および lysozyme (1 mg/mL) 添加 lysis solution (1 M NaCl, 0.1

\*北海道旭川市 1 条通 24 丁目

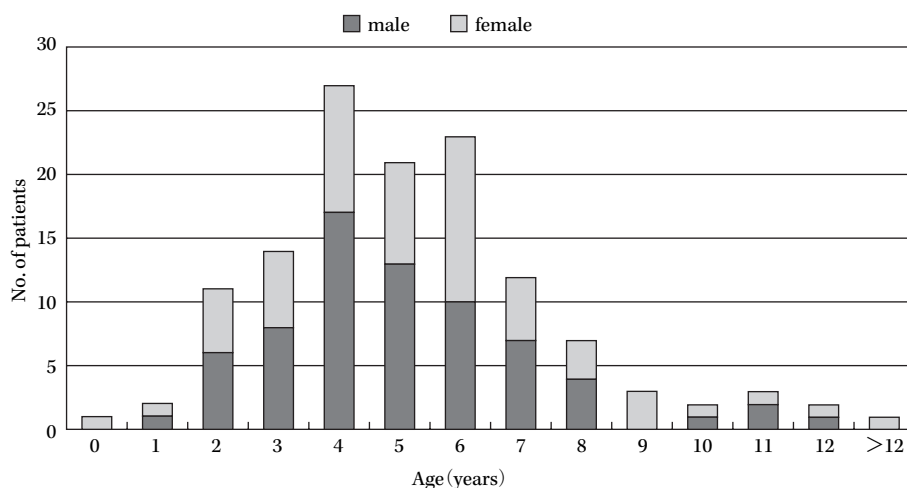


Fig. 1. Age distribution of group A streptococcal infection treated with cefcapene pivoxil.

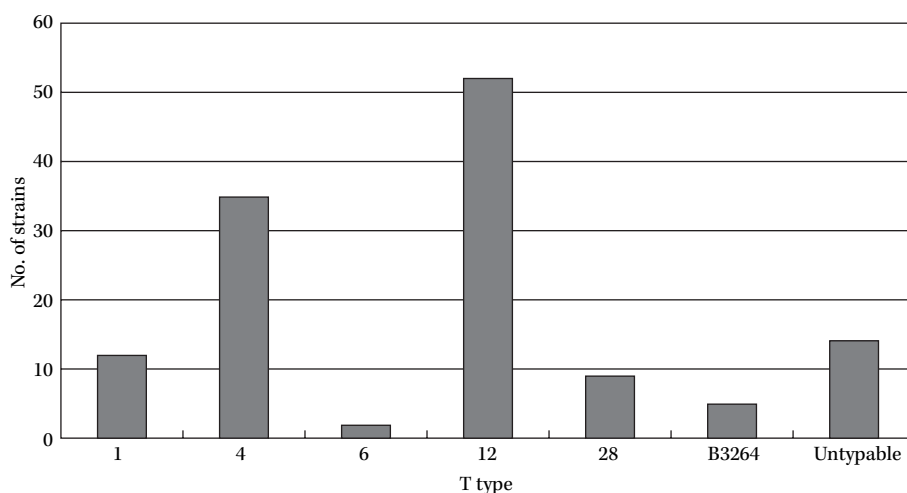


Fig. 2. T types of group A streptococcal infection treated with cefcapene pivoxil.

M EDTA (pH 8.0), 10 mM Tris-HCl, 0.5% Brij58, 0.2% sodium deoxycholate, 0.5% sodium *N*-dodecanoyl-sarcosinate) 中にて 35°C で一晩反応させた。マイクロチューブから lysis solution を除去し, proteinase K (1 mg/mL) 添加 ES solution (0.25 M EDTA (pH 8.0), 1% sodium *N*-dodecanoyl-sarcosinate) を加え, 50°C で一晩反応させた。マイクロチューブから ES solution を除去し, phenylmethyl sulphonyl fluoride 添加 TE (10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA (pH 8.0)) を加え, 室温で約 3 時間反応させた後, サンプルプラグを TE で洗浄した。制限酵素 *Sma* I を用いて 30°C, 8 時間制限酵素処理を行った。これを CHEF-DRIII (Bio-Rad) を用いて, agarose 濃度 0.8%, 電圧 6 V/cm の条件下で 18 時間電気泳動を行った。電気泳動後のアガロースゲルをゲルスター (タカラバイオ) を用いて染色した後, トランスイルミネー

ターを用い写真撮影を行った。

## II. 成績

登録症例は 129 名であった。登録症例の年齢分布と性別を Fig. 1 に示す。4 歳が 27 名で最も多かった。平均年齢は  $5.2 \pm 2.4$  歳であった。男児 70 名, 女児 59 名で男児に多かった。病型は咽頭炎・扁桃炎が 110 名, 猩紅熱が 19 名であった。

分離された 129 株の T 血清型を Fig. 2 に示すが, 12 型が 52 株 (40.3%) と最も多く, 次いで 4 型の 35 株 (27.1%), 1 型が 12 株 (9.3%) であった。

129 名中 6 名は服薬終了後に再診しなかったため, 副作用および服薬性は 123 名で判定した。服薬終了後 1~2 週目に再診しなかった 8 名と規定どおりの服薬ができなかった 3 名を除いた 112 名で臨床効果と細菌学的効果を判定した。4 名は投与終了後 4 週間以上経過観察できず,

Table 1. Patients with isolated Group A *Streptococcus* before and after cefcapene pivoxil treatment

Age (years)	Gender	Diagnosis	T type		PFGE pattern		
			before	after	before	after	difference
3	female	scarlet fever	4	4	Lane 13	Lane 14	—
4	female	pharyngitis/tonsillitis	12	12	Lane 7	Lane 8	—
4	female	pharyngitis/tonsillitis	B3264	Untypable	Lane 11	Lane 12	—
5	female	pharyngitis/tonsillitis	28	28	Lane 5	Lane 6	—
5	male	scarlet fever	4	4	Lane 1	Lane 2	—
7	female	pharyngitis/tonsillitis	28	28	Lane 17	Lane 18	—

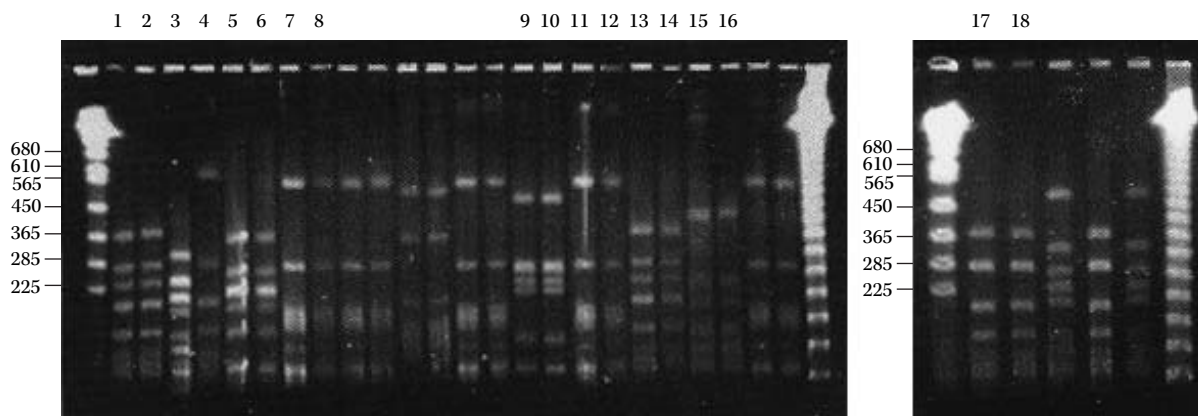
Fig. 3. PFGE pattern of Group A *Streptococcus* isolated from children before and after cefcapene pivoxil treatment (Lane 3 and 4 detected from child with recurrent infection showing a different pattern).

Table 2. Patients with recurrent group A streptococcal infection

Age (years)	Gender	Diagnosis	GAS at end of CFPN-PI therapy	Period from termination of CFPN-PI to recurrence (days)	T type		PFGE pattern		
					on initial visit	on recurrence	before	after	difference
3	male	scarlet fever	not isolated	11	Untypable	Untypable	Lane 15	Lane 16	—
4	female	pharyngitis/tonsillitis	isolated	1	12	12	Lane 7	Lane 8	—
5	male	scarlet fever	isolated	2	4	4	Lane 1	Lane 2	—
5	female	pharyngitis/tonsillitis	isolated	2	28	28	Lane 5	Lane 6	—
5	male	pharyngitis/tonsillitis	not isolated	5	12	Untypable	Lane 3	Lane 4	+
7	female	pharyngitis/tonsillitis	isolated	7	28	28	Lane 17	Lane 18	—
9	female	pharyngitis/tonsillitis	not isolated	2	1	1	Lane 9	Lane 10	—

108名で合併症および再燃の有無を検討した。

臨床効果および細菌学的効果を判定した112名は全員臨床所見の改善を認めたが、6名(5.4%)でGASが検出された。Table 1に6名の概要を示すとともに、Fig. 3に投与前後に検出された株のPFGEパターンを示す。6名のうち5名では検出されたT血清型とPFGEパター

ンは一致していた。1名ではPFGEパターンは一致していたが、T血清型が異なっていた。合併症と再燃の有無を観察した108名のなかで合併症を発症した児はなかったが、7名(6.5%)で再燃が確認された。概要をTable 2に示すとともに、Fig. 3に投与前、再燃時に検出された株のPFGEパターンを示す。投与終了後1~11日に発症

しており、投与終了時に GAS が残存していた児が 4 名、消失していた児が 3 名であった。残存していた 4 名は再燃時の株も T 血清型、PFGE の成績から同一と考えられた。消失していた 3 名では 2 名は T 血清型と PFGE パターンが一致していた。T 血清型が異なっていた 5 歳男児の CFPN-PI 投与前後で得られた GAS の PFGE パターンは、Fig. 3 の lane 3 と lane 4 に示したが、大きな違いが認められた。

123 名中 3 名 (2.4%) は服薬を嫌がり、規定どおり服薬できていなかった。4 名 (3.3%) に副作用が認められた。内訳は 3 名が下痢・軟便、1 名が嘔吐であったが、重篤な症状ではなかった。

### III. 考 案

Casey ら<sup>2)</sup>は小児の GAS による咽頭炎・扁桃炎に対して経口 cephalosporin 系薬 10 日間と経口 penicillin 系薬 10 日間の比較対照試験の成績をまとめ、meta-analysis を行った。その結果として、経口 cephalosporin 系薬は経口 penicillin 系薬より細菌学のおよび臨床的無効率が有意に低いとしている。しかし、保菌者も対象にしている、投与前後で菌の血清型を調べていないなど問題がある論文を含んでいることを批判し、さらに penicillin 系薬が安価であることや常在細菌叢への影響が少ないことから優位性は変わらないとする反論<sup>5)</sup>もみられている。

Casey ら<sup>2)</sup>が用いた論文で penicillin 系薬はほとんどが penicillin V (PCV) を使用しているが、その細菌学的有効性は 60~95% で、合計では 3,156 例中 2,544 例 (80.6%)、臨床的有効性は 70~100% で、合計で 2,838 例中 2,434 例 (85.8%) であった。Penicillin 系薬が十分な効果が得られない理由として、治療期間が 10 日間と一般的な抗菌薬の服薬期間より長く味も悪いためコンプライアンスが良くない、咽頭に存在する菌が産生する  $\beta$ -lactamase が penicillin を分解する、再感染している、咽頭の常在細菌叢が変化して本来有する病原菌を抑制する作用が低下している、penicillin 系薬に耐容性が増している、本来細胞外病原菌とされている GAS が細胞内でも成育しうる、など<sup>6)</sup>が考えられている。Cephalosporin 系薬は  $\beta$ -lactamase で分解されない反面広域スペクトラムを有しているため、常在細菌叢への影響が懸念されている他に、penicillin 系薬に比べてかなり高価であることが問題となる。砂押ら<sup>7)</sup>の報告によると ampicillin, amoxicillin の MIC<sub>90</sub> が 0.031  $\mu$ g/mL に対して CFPN-PI や cefditoren pivoxil は 0.008  $\mu$ g/mL とより感受性は優れていた。

cephalosporin 系薬の特性をいかすために短期間投与とする試験が行われている。Casey ら<sup>4)</sup>は PCV 10 日間投与と cephalosporin 系薬の 4 または 5 日間の短期間投与を比較した 12 編の論文にて meta-analysis を行い、臨床効果は同等、細菌学的効果で cephalosporin 系薬短期間投与の方が有意に有効性が高かったとしている。

今回の研究計画をたてるにあたって、Casey ら<sup>2)</sup>が評価した cephalosporin 系薬は、cefuroxime axetil や cefadroxil など現在本邦であまり使用されていない薬剤が多く含まれていることから、本邦で使用頻度が高い抗菌薬である CFPN-PI を検討の対象とした。CFPN-PI は 1997 年に市販された  $\beta$ -lactamase に安定な経口用エステル型の cephalosporin 系薬である。開発時の臨床試験では GAS 感染症は 80 例で全例有効であり、除菌率は 96.5% という成績<sup>8)</sup>が得られている。その薬物動態と GAS に対する抗菌薬感受性の成績は、5 日間投与でも除菌率は約 90%<sup>9,10)</sup>と高い有効性が認められている cefdinir (CFDN) と非常に類似している。薬物動態の成績<sup>11)</sup>は、3 mg/kg/回で最高血中濃度が CFPN-PI 1.03  $\pm$  0.48  $\mu$ g/mL, CFDN 0.92  $\pm$  0.46  $\mu$ g/mL, 血中半減期が CFPN-PI 1.27  $\pm$  0.65 hour, CFDN 1.87  $\pm$  0.99 hour, AUC が CFPN-PI 3.99  $\pm$  3.04  $\mu$ g·h/mL, CFDN 4.22  $\pm$  3.04  $\mu$ g·h/mL であり、溶連菌に対する MIC も両者ともに同様に優れている<sup>7)</sup>ことから、CFPN-PI 短期間投与でも CFDN 5 日間投与と同等の成績が期待されたと考えられたが、より高い効果を期待して研究計画上 7 日間投与に設定した。欧米の溶連菌に関する研究で対照薬として用いられる PCV が本邦では現在市販されておらず、PCV 10 日間の成績は多数の報告でほぼ定まっていることから、対照薬をおかず前方視的多施設共同一般臨床試験として実施した。

CFPN-PI の臨床的な有効性は 112 例全例に認められたが、細菌学的効果は 112 名中 106 名 (94.6%) で除菌がされていた。菌が残存していた 6 例中 5 例は T 血清型と PFGE パターンが一致していたが、1 例は T 血清型が異なり、投与前とは異なる株であった可能性があった。治療後に経過観察できた 108 例中 101 例 (93.5%) が再燃を認めず、腎炎またはリウマチ熱を発症した例もなかった。再燃した 1 例は T 血清型、PFGE パターンも異なっており、再感染例と考えられた。残りの 6 例のうち 2 例は T 血清型も PFGE パターンも一致していたが、いったんは菌の消失が確認されているので家族などから再感染した可能性があり、再燃確率は 108 例中 4 例 (3.7%) であった。これらの成績はこれまで報告されている PCV 10 日間投与や他の cephalosporin 系薬<sup>1)</sup>と比較して、同等以上の有効性があると考えられた。

副作用や服薬困難の頻度は従来の報告<sup>8)</sup>を上回ることはなかった。CFPN-PI に含まれる pivoxil 基は血清カルニチンを低下させる作用を有する。血清カルニチン低下によって何らかの症状を呈した小児は 1 カ月以上 pivoxil 基を有した抗菌薬を投与されている<sup>12,13)</sup>。また、長期投与は耐性菌の増加を招く危険性を有している。したがって、できるだけ短期間投与で 10 日間投与と同等の効果が確認されれば、短期間投与を行うべきである。その意味で本成績は、従来から行われている 10 日間投与と

同等の効果を証明できたことは重要な結果であったと考  
える。

#### 謝 辞

本研究に御協力いただいた以下の先生方に深謝いたし  
ます(敬称略)。せせらぎ通りクリニック 小倉克彦, カ  
ケハシ小児科医院 梯 仁志, 豊岡小児クリニック 金  
竜一, くさのこどもクリニック 草野 孝, 丘のうえこ  
どもクリニック 坂田葉子, ささきこどもクリニック  
佐々木一弘, 道北勤医協一条クリニック 高橋幸枝, 杉  
森真由美, 土田こどもクリニック 土田 晃, とびせ小  
児科 飛世千恵, ながのこどもクリニック 長野奈緒子,  
はやし内科胃腸科こども医院 林 朋子, 国立病院機構  
道北病院小児科 吉河道人, 旭川厚生病院小児科 沖  
潤一, 白井 勝, 高瀬雅史, 梶野真弓, 小久保雅代, 岡本  
年男, 大久保淳, 高橋弘典, 更科岳大, 飽田麻理。

#### 文 献

- 1) Kaplan E L and Johnson D R: 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* 2001; 108: 1180-6
- 2) Casey J R and Pichichero M E: Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004; 113: 866-82
- 3) Brook I: Antibacterial therapy for acute group A streptococcal pharyngotonsillitis. *Pediatr Drugs* 2002; 4: 747-54
- 4) Casey J R and Pichichero M E: Meta-analysis of short course antibiotic treatment for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 909-17
- 5) Shulman S T and Gerber M A: So what's wrong with penicillin for strep throat? *Pediatrics* 2004; 113: 1816-9
- 6) Sela S and Barzilai A: Why do we fail with penicillin in the treatment of group A streptococcus infections? *Ann Med* 1999; 31: 303-7
- 7) 砂押克彦, 中山栄一, 小林玲子, 鈴木悦子, 田島 剛, 生方公子: 小児急性気道感染症より分離された A 群溶血レンサ球菌の薬剤感受性と T 型別. *日化療会誌* 2004; 52: 401-7
- 8) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 寺島 周, 目黒英典, 森 淳夫, 他: 小児科領域における S-1108 細粒剤の基礎的・臨床的総合評価. *Jap J Antibiot* 1995; 48: 921-41
- 9) Pichichero M E, Gooch W M 3rd: Comparison of cefdinir and penicillin V in the treatment of pediatric streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (Suppl): S171-3
- 10) Tack K J, Keyserling C H, McCarty J, Hedrick J A: Study of use of cefdinir versus cephalexin for treatment of skin infections in pediatric patients. The Cefdinir Pediatric Skin Infection Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 739-42
- 11) アステラス製薬: セフゾン細粒小児用. *医薬品インタビューフォーム*, 2005; 23
- 12) 寺岡通雄, 和田智顕, 小倉和郎, 安原伸吾, 喜多村哲朗, 村上暢子, 他: 長期抗生剤投与により低カルニチン血症を来したと考えられた 1 例. *日児誌* 2004; 108: 1059-61
- 13) 長崎啓祐, 樋浦 誠, 菊池 透, 内山 聖: 抗生物質の長期投与による二次的な低カルニチン血症性の低血糖症の 1 例. *小児科臨床* 2005; 58: 1893-7

## A multicenter study of 7-day cefcapene pivoxil treatment for group A streptococcal infection

Hiroshi Sakata

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24, Asahikawa, Hokkaido, Japan

Between July 2005 and September 2005, we enrolled 129 children with group A streptococcal infection in a prospective multicenter study. Children aged from 6 months to 15 years ( $5.2 \pm 2.4$  years) treated with cefcapene pivoxil 9 mg/kg/day tid for 7 days were evaluated for clinical efficacy and bacterial effect at the end of therapy and were observed for the occurrence of recurrent infection and complications 4 weeks after the end of therapy. The most frequent T-types of 129 isolates were T12, T4, and T1 at 40.3%, 27.1%, and 9.3%.

Of the 129, 3 refused to take the drug and 14 did not return for follow-up. The 112 we evaluated experienced clinical efficacy and their symptoms were ameliorated. Six still had GAS from pharyngeal swabs at the end of therapy. Isolates from 5 were identical to initial strains in T-type and PFGE pattern.

All 108 observed within 1 month after the end of administration had no complications, but 7 had a recurrence of GAS infection. Four still had GAS from pharyngeal swabs at the end of therapy and isolates from one differed from initial strains in T-type and PFGE pattern. Adverse effects were diarrhea observed in 3 and vomiting in 1.