

## 小児科からみた A 群 β 溶血性レンサ球菌による咽頭扁桃炎

特定医療法人 ところる 東栄病院 小児科

北海道大学 客員教授

菊田英明

キーワード: A 群 β 溶血性レンサ球菌、咽頭扁桃炎、再発、セフェム系抗菌薬、短期投与

ペニシリンのなかった時代には、A 群 β 溶血性レンサ球菌による咽頭扁桃炎は重症な細菌感染症で、発疹を伴う猩紅熱は法定伝染病であり、小児科医、内科医が主に治療を行っていたと推測される。抗菌薬が普及し、リウマチ熱の発症はほとんどみられなくなり、猩紅熱が重症な溶連菌感染症でないと理解されてからは、発疹があっても猩紅熱と言わず溶連菌感染症として診断、治療を行っていた。その後、1998 年の法改正に伴い猩紅熱は法定伝染病でなくなり、現在に至っている。そのため、最近では猩紅熱という名前より溶連菌感染症という名前が一般の人に周知されるようになった。A 群 β 溶血性レンサ球菌感染症による咽頭扁桃炎は、抗菌薬によく反応し重症化することもなく、全身管理の必要がなくなったため、小児科医、耳鼻科医、内科医で診断、治療を行っていると思われる。今回、小児科医がどのように A 群 β 溶血性レンサ球菌感染症による咽頭扁桃炎の診断、治療を行っているかを知っていただき、日頃の臨床の場に役立てていただければと思う。

### はじめに

レンサ球菌はグラム陽性球菌で、細胞壁の多糖体の抗原性により A～V 群(I, J は除く)に分類され、A 群レンサ球菌は完全溶血(β 溶血)を起こすため A 群 β 溶血性レンサ球菌(group A β -hemolytic streptococcus: GABHS)と呼ばれ、大部分は菌種名で *Streptococcus pyogenes* である。GABHS は多様な疾患を引き起こすが、咽頭扁桃炎が代表的疾患である。GABHS による咽頭扁桃炎は迅速診断が可能となり、迅速な抗菌薬の使用により大多数は1日で解熱し、小児科医にとっては非常に診断、治療が容易な疾患となった。溶連菌感染症が注目されている理由は、咽頭扁桃炎を引き起こす原因の中で占める割合が高いことと、ペニシリン系抗菌薬治療後の除菌失敗による再発がセフェム系抗菌薬と比較して1970年代と比べ増加しているという報告があるからであろう。そのため、臨床の間ではセフェム系抗菌薬を第1選択薬として使用する医師が増えている。さらに最近ではセフェム系抗菌薬の5日間の短期投与の有効性も報告されている。今回、小児科医がどのように GABHS による咽頭扁桃炎の診断、治療を行っているか概説する。

## A群β 溶血性レンサ球菌関連疾患

### I. 一次感染症

#### 1. 咽頭扁桃炎(猩紅熱)

合併症:頸部リンパ節炎、扁桃周囲膿瘍、咽後膿瘍、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎、膿胸、敗血症、心内膜炎、乳様突起炎、髄膜炎

#### 2. 皮膚関連:膿痂疹、蜂巣織炎、丹毒、水疱形成指炎、肛囲溶連菌性皮膚炎

#### 3. 外陰陰炎

#### 4. 劇症型 A 群レンサ球菌感染症(壊死性筋膜炎、毒素性ショック様症候群)

### II. 続発症

#### 1. 急性糸球体腎炎

#### 2. リウマチ熱

#### 3. 小児自己免疫性溶連菌関連性精神神経障害

## A 群 β 溶血性レンサ球菌

### 1. 咽頭扁桃炎

咽頭扁桃炎の中で GABHS が原因の咽頭扁桃炎は、成人では 5~10%、小児では 15~30%である<sup>1)</sup>。3~15 歳に多く、通年性に発生するが冬~春に多い。感染経路は主に鼻水や唾液などが飛散し、鼻腔や口腔から感染する飛沫感染であり、潜伏期間は 2~5 日である。適切な抗菌薬の投与により、速やかに解熱し 24 時間後には感染力がほとんど消失するため、投与後 24 時間以上経過し全身状態が良ければ登園、登校は許可される。抗菌薬投与なしでも多くは 4~7 日で症状は消失する。典型的な GABHS による咽頭扁桃炎の子どもは、突然の発熱、咽頭痛で受診することが多い。典型的な咽頭扁桃の所見を示せば、診断は臨床所見だけでも可能であるが、大多数の小児科医は迅速診断を行い確認している。しかし、嘔吐、頸部リンパ節の腫脹、発疹を主症状とし、熱、咽頭痛を主症状としない子どもがいるため、GABHS による咽頭扁桃炎の診断は必ずしも容易ではない。鼻汁、咳、結膜炎などは、GABHS の症状ではなくウイルス感染症(かぜ)のときにみられる症状である。そのため、発熱、咽頭痛、鼻汁、咳が同時に出現した時は、かぜの可能性が高く、迅速診断で陽性であっても GABHS の保菌者である可能性も考え、GABHS による咽頭扁桃炎の診断には注意が必要である。しかし、鼻汁、咳が発熱、咽頭痛に先行してあるときは、かぜに罹患している子どもが GABHS に感染した可能性がある。一部の GABHS は発熱毒素(streptococcal pyrogenic exotoxin-A, C; Dick 毒素; 発赤毒素)の遺伝子を持ち、この遺伝子を持つ GABHS が、その毒素に対する抗体を持たない人に感染すると猩紅熱となる。猩紅熱は発疹を除けば咽頭扁桃炎のみの症例と重症度に差はない。

## 咽頭扁桃炎の原因

病原体	代表疾患
<b>ウイルス</b>	
ライノウイルス	いわゆる風邪(鼻・副鼻腔炎)
コロナウイルス	いわゆる風邪(鼻・副鼻腔炎)
アデノウイルス	咽頭結膜熱(プール熱)
エンテロウイルス	咽頭・扁桃炎、ヘルパンギーナ、手足口病
単純ヘルペスウイルス	歯肉口内炎、咽頭・扁桃炎
パラインフルエンザウイルス	いわゆる風邪(鼻・副鼻腔炎)、クループ
インフルエンザウイルス	インフルエンザ
EB ウイルス	伝染性単核症
サイトメガロウイルス	単核症
<b>細菌</b>	
A 群β 溶血性レンサ球菌	咽頭・扁桃炎、猩紅熱
C 群、G 群、F 群β 溶血性レンサ球菌	咽頭・扁桃炎
溶血性アルカナバクテリア	咽頭炎、猩紅熱様の発疹
エルシニア	咽頭炎、腸炎
黄色ブドウ球菌	扁桃炎(ときに反復性)
インフルエンザ菌	扁桃炎(ときに反復性)
リン菌	咽頭炎
ジフテリア菌	ジフテリア
コリネバクテリウム・ウルセランス	ジフテリア様
<b>クラミジア</b>	
クラミドフィラ・ニューモニエ	咽頭炎、気管支炎、肺炎
<b>マイコプラズマ</b>	
マイコプラズマ・ニューモニエ	咽頭炎、気管支炎、肺炎

## 2. 咽頭扁桃炎(特に滲出性扁桃炎)の鑑別診断

滲出性扁桃炎の原因は、細菌よりウイルスが原因のことが多い。滲出性扁桃炎の中で、GABHS が原因の滲出性扁桃炎は約 10%であり、GABHS による咽頭扁桃炎の中で滲出性扁桃炎を示すのは約 6%と言われている。夏季のかぜの代表はヘルパンギーナ、手足口病であり診断は容易であるが、エンテロウイルスはさまざまな咽頭扁桃炎を起こすため、GABHS との鑑別は容易でないことがある。このような時は GABHS の迅速診断が有効である。エンテロウイルスによる滲出性扁桃炎では、滲出物が点状に扁桃腺の表面に付着することが多い。アデノウイルスによる滲出性扁桃炎は白色の浸出物が厚く膜状に付着するが多いが、滲出性扁桃炎のみられない初期は鑑別が容易ではない。結膜炎があればアデノウイルスを疑うが、結膜炎を伴わない症例も多い。一般的に GABHS ほど強い咽頭痛ではない。白血球増加(好中球増加)、赤沈亢進、CRP 陽性例もあり、細菌感染との鑑別に苦慮する時もあるが、アデノウイルスの迅速診断が陽性であれば、診断可能である。単純ヘルペスウイルスは、発熱 1~2 日の間に咽頭に白黄色の小水疱が出現する。滲出性扁桃炎や大きな潰瘍になることもある。この時点で診断することは難しいことがあるが、発熱後 3 日以上経過してから歯肉口内炎となれば診断は容易である。歯肉口内炎にならずに咽頭扁桃炎で終わることもある。咽頭痛は強く、よだれが多くなり、水分摂取が困難になり補液を必要になることがあるため、脱水には注意が必要である。抗ウイルス剤使用により、症状が軽くなり短期間で治癒する。EB ウイルス(EBV: Epstein-Barr Virus)の臨床症状は発熱、咽頭扁桃炎、リンパ節腫大、肝脾腫、発疹、上気道炎症状などである。非特異的な症状であるが、眼瞼浮腫、上咽頭部のリンパ組織腫脹による鼻閉は診断的に価値が高いと思われる。咽頭扁桃炎による咽頭痛は強く、咽頭は発赤が強く、しばしば滲出性扁桃炎を生じるが、乳幼児では軽度の咽頭発赤にとどまることが多い。リンパ節腫脹は特に頸部で著明であり、多くは無痛性で発赤、熱感はない。検査所見としては、白血球増加(リンパ球増加、異型リンパ球出現)、肝機能異常などである。EBV 関連抗体価では、ウイルスキャプシド抗原(VCA)に対する VCA-IgG 抗体陽性、EBV 核内抗原(EBNA)に対する EBNA 抗体陰性という初感染パターンが必要である。小児では、必ずしも VCA に対する VCA-IgM 抗体が陽性である必要はない。

頻度は多くないが、黄色ブドウ球菌、インフルエンザ菌などの GABHS 以外の細菌が、咽頭扁桃炎を起こすことがある<sup>2)</sup>。GABHS と異なり、治療に対する反応が悪く、時に入院の必要なことがある。また、これらの細菌による咽頭扁桃炎は何度も反復することがあり反復性扁桃炎の原因と考えられている。この反復性扁桃炎と鑑別しなければならない疾患に PFAPA 症候群(periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome: 周期性発熱, アフタ性口内炎, 咽頭炎, リンパ節症候群)がある<sup>3)</sup>。PFAPA 症候群とは、原因、病態が不明で周期性発熱(発熱は 4~5 日が多く、間隔は 4~5 週が多い。)、アフタ性口内炎、頸部リンパ節炎、咽頭炎(滲出性のこともある)を主症状として 5 才以下の乳幼児期に発症する非遺伝性自己炎症性疾患である。

## A 群 β 溶血性レンサ球菌の検査

### 1. A 群 β 溶血性レンサ球菌の検出

細菌培養と迅速診断があるが、ほとんどの小児科医は迅速診断を行っている。検体の採取部位は、扁桃または後咽頭から行い、採取後は他の部位、唾液に触れないように取り出すことが重要である。迅速診断は特異性が高いため陽性であれば細菌培養を行う必要はないが、小児で臨床的に GABHS による咽頭扁桃炎を疑い迅速診断が陰性のときは、細菌培養は保険適用外になるが細菌培養を行うべきとされている。臨床的に典型的な GABHS による咽頭扁桃炎を示し、迅速試験で陰性の小児の 32 名に細菌培養を行った北海道での臨床研究によれば、約 25% から GABHS が検出され迅速診断は偽陰性であった。50% から咽頭扁桃炎の原因になっている可能性のある細菌(黄色ブドウ球菌、インフルエンザ菌など)が検出されたことから、咽頭扁桃炎を疑い迅速診断で陰性の場合には、細菌培養を行うべきである<sup>4)</sup>。*Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* (group G)、*Streptococcus constellatus subsp. constellatus* (group F) 1 検体ずつ検出されたが、小児の溶連菌感染症による咽頭扁桃炎を疑う症例の中には C 群、G 群、F 群溶連菌は多くないと推測された。

迅速診断で陽性が出た場合も、咽頭扁桃に GABHS が存在することは事実であるが、小児が集団生活をしている場所では常に GABHS の保菌者が 5~10% 存在しているため、GABHS の咽頭扁桃炎と決めつけず、他の疾患を見落とさないことが重要である。抗菌薬を投与後、24 時間以上経過しても改善がない場合は、他の疾患の可能性が高いと考え受診してもらうことなどを説明しておくことが大切である。

### 2. 咽頭扁桃炎の後の尿検査の必要性

GABHS 感染症の続発症として急性糸球体腎炎、リウマチ熱がある。6 年前に行われた北海道のアンケート調査では、GABHS による咽頭扁桃炎で治療を適切に行った症例の中で、10 年間でリウマチ熱は 2 例、急性糸球体腎炎は 43 例の発症と、極めてまれな疾患となった。しかし、約 90% の小児科医が尿の検査を行っていた。急性糸球体腎炎は、ほとんどは、自然治癒する病気であること、一回の尿検査で急性糸球体腎炎がないと断言できないことなどから、尿検査をするより急性糸球体腎炎の症状を説明し、症状が出てきたときに小児科医を受診するように説明することが大切である。

## A 群β 溶血性レンサ球菌の続発症

	急性糸球体腎炎		リウマチ熱
疾患	膿痂疹	咽頭扁桃炎	咽頭扁桃炎
疾患後発症	3～6 週間（平均 3 週）	1～3 週間（平均 10 日）	2～3 週（平均 19 日）
季節	幼児（2～5 歳）	学童初期（3～7 歳）	学童（5～15 歳）
M 血清型	49, 2, 55, 56, 57, 59, 60, 61	12, 1, 4, 25	1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24
患児	夏	冬	冬
主な病態	細菌の要因＋免疫複合体(III 型アレルギー)		宿主側の要因＋免疫学的分子擬態(II, IV 型アレルギー)
症状	突発する血尿、蛋白尿、乏尿、浮腫、高血圧 血清補体活性の低下		発熱、多発性の大関節炎、輪状紅斑、皮下結節など CRP 陽性、赤沈値の亢進、白血球数の増加

## A 群 β 溶血性レンサ球菌による咽頭扁桃炎の再発

### 1. 再発の原因

ペニシリン系抗菌薬に対する最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration: MIC)に変化はないが、1990 年代に入り、咽頭扁桃炎へのペニシリン系抗菌薬治療後の除菌失敗による再発が 1970 年代と比べ増加しているという報告がある<sup>5) 6)</sup>。再発(recurrence)には、①除菌されず保菌者となり再燃(relapse)を起こし発症する場合、②新たに GABHS に再感染(re-infection)し発症する場合がある。GABHS に再感染がみられるのは、M 蛋白に 150 種類以上の多様性があり、1 地区には少なくとも 10 種類程度の異なる M 蛋白を持つ GABHS が常在しており、異なる M 血清型の GABHS に感染する可能性があると推測される<sup>7)</sup>。β ラクタム系抗菌薬で除菌されず再燃を起こす理由として、GABHS がフィブロネクチン結合蛋白(*PrtF1*, *Fbp54*, *SOF/SfbII* など)を介し細胞内に侵入し除菌されないこと、バイオフィルムを形成し抗菌薬の作用が低下することなどが推測されていた<sup>8)</sup>。GABHS はエンドサイトーシスにより細胞内に侵入し毒素を使用しエンドソームを破り、リソソームによる分解を免れ細胞質に逃れる。しかし、オートファジー機構によりオートファゴソームを形成しリソソームと融合し分解、除去される<sup>9)</sup>。そのため、GABHS の細胞内侵入は除菌失敗の原因にならない可能性が高い。保菌者の一部は臨床的に再燃を起こすが、残りの保菌者は自然経過で除菌される。1 年以内に 10～20%が臨床的に再燃を起こすと考えられる<sup>10) 11)</sup>。

再感染の増加の原因として、①集団保育の増加による感染の機会が増えたこと、②迅速診断の普及により早期に診断、治療が行われ、免疫が十分できず同一の M 血清型の GABHS の再感染を起こす可能性があること、③抗菌薬の乱用により正常細菌叢が減少し GABHS の感染を抑制する作用が減少したことなどが推測されている。正常細菌叢のγ 溶血性レンサ球菌、α 溶血性レンサ球菌、嫌気細菌はバクテリオシンや栄養の競合などにより、GABHS が感染を起こすことを抑制していると考えられる。そのため、抗菌薬を乱用し正常細菌叢を少なくすることは、GABHS の再感染を起こしやすくする可能性がある<sup>12) 13)</sup>。実際に、再発例では正常細菌叢が少ない<sup>14)</sup>、口腔内にスプレーでα 溶血性レンサ球菌を噴霧すると感染が減少するなどの報告<sup>15)</sup>がある。

再燃の増加の宿主側の要因として、コンプライアンスの低下が考えられる。また、カタラリス菌、インフルエンザ菌、パラインフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、嫌気性細菌などのβラクタマーゼ産生菌との共存により、βラクタム系抗菌薬が不活化され GABHS を除菌できなくなり、再燃を増やすことなどが推測されている<sup>12)</sup>。事実、除菌失敗例や再発例ではβラクタマーゼ産生細菌の検出が多い、βラクタマーゼ産生菌に有効な抗菌薬が再発例に有効のことが多い、扁桃の中心部に遊離のβラクタマーゼが存在する、GABHS による咽頭扁桃炎では健康児と比べインフルエンザ菌、カタラリス菌の検出率が高いなどの報告がある<sup>16)</sup>。また、カタラリス菌は GABHS と一緒に凝集して GABHS の上皮細胞への接着を増加させ、細胞内に侵入しやすくなるという報告もある<sup>17)</sup>。

## 2. 再発(再燃と再感染)の鑑別

再発には再燃と再感染のあることは述べたが、完全に鑑別することは困難である。治療後 1 カ月以内の再発例では 90%<sup>18)</sup>、治療後 2 カ月以内の再発例では約 70%が除菌失敗による再燃と考えられている<sup>19)</sup>。再感染と再燃の鑑別には治療により除菌されたか否か決め手となる。それには治療終了後 5~14 日に除菌確認を行うことが重要である<sup>20)</sup>。治療終了後、数日で検査を行うと抗菌薬の影響で GABHS が存在しても細菌培養で GABHS を検出されないことがある。また、治療後遅すぎると、再感染の症例が入ってくるため治療後遅すぎてもよくない。一般的に 5~14 日の期間に GABHS が存在すれば、除菌失敗と判断してよい。しかし、ピンポン感染などもあることから、血清型、遺伝子型、遺伝子などの検査を行っても再感染と再燃を完全に鑑別することは困難である。一般的に再発を短期間に繰り返していない症例には治療後に除菌確認を行う必要はない。

## A 群 β 溶血性レンサ球菌による咽頭扁桃炎の治療

### 1. 治療の目的

咽頭扁桃炎の治療の目的は症状を短縮させ、扁桃周囲膿瘍、咽後膿瘍を減らし、他への感染を抑えるためである。しかし、これらのための治療には数日の治療でよく、長期間治療を行う理由はリウマチ熱の発症を抑えるためである。治療により急性糸球体腎炎を防げるという事実は現在までない。

### 2. 治療

米国では GABHS による咽頭扁桃炎の治療をめぐる 2 つのグループの対立があるが<sup>20)-22)</sup>、現在でも咽頭扁桃炎の治療の第 1 選択薬はペニシリン系抗菌薬であり、第 2 選択薬はセフェム系抗菌薬が基本である。ペニシリン系抗菌薬にアレルギーがある人の 15%はセフェム系抗菌薬にもアレルギーがあるとされていることも考え、マクロライド系抗菌薬を使用する症例はペニシリンアレルギーの患児に限るべきである。現在、わが国では GABHS の約 10~20%がマクロライド耐性であるため、使用する場合には薬剤感受性の検査を行って感受性があることを確認しなければならない。細胞内の細菌はオートファジー機構により排除されるため、除菌のためにマクロライドを使

用する意味はないと推測される<sup>9)</sup>。

### 3. ペニシリン系抗菌薬とセフェム系抗菌薬の比較

ペニシリン系抗菌薬の除菌率の低下が指摘され、セフェム系抗菌薬が除菌率で優っているという報告がある。ペニシリン系とセフェム系抗菌薬を比較した 35 の臨床研究のメタアナリシスによると、セフェム系抗菌薬の 10 日間投与はペニシリン系抗菌薬の 10 日間投与より除菌率、臨床改善が良いとされている<sup>20)</sup>。ただし、メタアナリシスには、保菌者が入っている、再感染が入っている、検査時期が不適切であるという反論があり<sup>22)</sup>、さらに研究が必要だと思われる。さらに、従来、抗菌薬の投与期間は 10~14 日だが、セフェム系抗菌薬の 5 日投与の有効性が多数報告されている。5 日間投与と 10 日間投与を比較した 22 の臨床研究のメタアナリシスによると、セフェム系抗菌薬の 5 日間投与はペニシリン系抗菌薬の 10 日間投与より除菌率が良いとされている<sup>23)</sup>。

セフェム系抗菌薬がペニシリン系抗菌薬より除菌率が良い理由として、ペニシリン系抗菌薬はセフェム系抗菌薬よりも正常細菌叢の $\alpha$  溶血性レンサ球菌に対する作用が強いため正常細菌叢が減少し再感染を増やすことが報告されている<sup>24)</sup>。セフェム系抗菌薬の適応として、繰り返す咽頭扁桃炎、過去に除菌失敗の症例、咽頭扁桃炎発症以前に抗菌薬を投与しており $\beta$  ラクタマーゼ産生細菌が存在し正常細菌叢が減少していると予想される症例などが挙げられている<sup>12)</sup>。同胞への抗菌薬の予防投与は行うべきでないが、予防投与で効果が存在したのはセフェム系抗菌薬 5 日間投与だけであったことから、セフェム系抗菌薬が優れていると推測される<sup>25)</sup>。セフェム系抗菌薬 5 日間投与の有効性は、ほとんどが第 3 世代のセフェム系抗菌薬の報告である。第 3 世代のセフェム系抗菌薬の利点として、 $\beta$  ラクタマーゼ産生菌にも有効であり、MIC が低いことが推測される。欠点としては対費用効果、広い細菌に抗菌作用があることなどあるが、共存する $\beta$  ラクタマーゼ産生菌にも有効であることはむしろ利点と言えるかもしれない。第 3 世代のセフェム系抗菌薬は第 1 世代より優れている傾向があるとの報告もある<sup>26)</sup>。5 年前に行われた北海道の調査では、セフェム系抗菌薬を使用する小児科医が 66% (ペニシリン系抗菌薬使用: 33%) と多く、投与期間は 93% が 10 日間であった。

### 4. 再発症例に対する治療

GABHS による咽頭扁桃炎は再発で苦労することはあるが、再発毎の治療に苦労することはない。GABHS は再発を起こしても、扁桃周囲膿瘍、咽後膿瘍にならない限り 1 回、1 回の治療は 1~2 日で抗菌薬によく反応するため治療は容易である。再発症例に対してセフェム系抗菌薬 10 日間投与はペニシリン 10 日間投与よりも優れているという 2 つの報告がある<sup>18) 27)</sup>。1 つは、治療終了後 3 ヶ月以内に再発した症例に、セフェム系抗菌薬またはペニシリン系抗菌薬を 10 日間投与し 1 ヶ月間経過観察し、セフェム系抗菌薬 10 日間投与はペニシリン 10 日間投与よりも優れているという報告である<sup>18)</sup>。もう 1 つは、治療終了後 3~7 日の間で再燃した症例に、セフェム系抗菌薬またはペニシリン系抗菌薬を 10 日間投与して 2 ヶ月間経過観察し、セフェム系抗菌薬 10 日間投与はペニシリン系抗菌薬 10 日間投与よりも優れているという報告である<sup>27)</sup>。北海道で行った GABHS



による咽頭扁桃炎の再発症例(以前に少なくとも一度は、GABHS による咽頭炎の診断を受けたことがある患児)に対する研究では、セフェム系抗菌薬 5 日間投与は 3 週間以内に再発する症例がセフェム系抗菌薬 10 日間投与より多く存在した。3 週間以内の再発と 3 週間後の非除菌の症例は、6~7 歳、前回発症からの期間が短い症例に多く存在した。以上から、再発症例で、特に小学校入学前後の咽頭扁桃炎を起こしやすい年齢、前回発症からの期間が短い症例に対してのセフェム系抗菌薬 5 日間投与は慎重に行うべきである<sup>28)</sup>、という結論に達した。再発症例の治療は①第 3 世代のセフェム系抗菌薬の 10 日間投与、②アモキシシリン・クラバン酸(40 mg/kg/日、分 2~3)の 10 日間投与(保険適応外)、③リファンピシン (20 mg/kg/日、分 2)の 4 日間投与と一緒にセフェム系抗菌薬 10 日間投与の併用などがある。

#### 5. 保菌者に対する治療

保菌者からのリウマチ熱の発症はなく、一般的には再発を繰り返していない保菌者には治療の必要はないとされている。ただし、以下の場合には検査し、除菌を考慮してよいとも言われている。

①リウマチ熱の発症には、遺伝の関与も指摘されており、リウマチ熱の家族歴がある場合、②家族内で、ピンポン感染が起こっている場合、③家族が GABHS に過度の心配をしている場合、④閉鎖または半閉鎖された環境で GABHS による咽頭扁桃炎の集団発生がある場合、⑤リウマチ熱、急性糸球体腎炎の集団発生がある場合、⑥慢性の保菌者で扁桃腺摘出を考慮している場合、⑦最近保菌者になった場合などである。

#### 6. 同胞に対して抗菌薬の予防投与

欧米の教科書を読んでも、同胞に投与すべきか否かという報告は 50 年前のものがあるだけであつた<sup>29) 30)</sup>。最近、劇症型 GABHS 感染症であっても、家族の検査、抗菌薬の予防投与はする必要がないと報告されている<sup>31)</sup>。北海道で行った研究によると、同胞の発症は、予防投与を行わないグループでも 5%しか発症はなく、同胞への予防投与が有効であつたのはセフェム系抗生剤の 5 日間投与のみであつた。そこで、同胞への抗菌薬予防投与はすべきでなく、発症してから治療すべきであるという結論に達した<sup>25)</sup>。

### おわりに

「のどが痛く熱がでた」と受診する患者さんは多い。もし、同時に咳、鼻汁があれば、GABHS よりウイルス感染症(かぜ)の可能性が高いため、迅速診断は必要ないことが多い。GABHS の疑い、または、GABHS を否定できない咽頭扁桃炎には迅速診断を行い、陽性なら GABHS に対する治療を行う。陰性なら「かぜ」の可能性が高いため、「のどがちょっと赤い」と言い抗菌薬を投与するのではなく、抗菌薬を使用せず正常細菌叢を消失させることなく、経過をみることをお勧めする。

## 参考文献

- 1) Bisno AL: Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 205-211.
- 2) 菊田英明: 咽頭・扁桃炎. *化学療法の領域* 2011; 27: 34-94.
- 3) Tasher D, Somekh E, Dalal I: PFAPA syndrome: New clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2006; 91: 981-984.
- 4) 菊田 英明、柴田 睦郎、中田 修二 他; 「北海道、溶連菌感染症の予防投与に関する研究会」: 臨床的に典型的な A 群  $\beta$  溶血性レンサ球菌による咽頭・扁桃炎であるが迅速試験で陰性であった 32 例の咽頭培養細菌の検討. *小児感染免疫* 2011; 23: 233-239.
- 5) Pichichero ME, Green JL, Francis AB, et al: Recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 809-815.
- 6) Casey JR: Selecting the optimal antibiotic in the treatment of group A  $\beta$ -hemolytic streptococci pharyngitis. *Clin Pediatr* 2007; 46: 25S-35S.
- 7) Ma X, Kikuta H, Ishiguro N, et al: Association of *prtF1* and *sic* genes with *emm* types of group A streptococci isolated from Japanese children with pharyngitis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3835-3837.
- 8) Ogawa T, Terao Y, Okuni H, et al: Biofilm formation or internalization into epithelial cells enable *Streptococcus pyogenes* to evade antibiotic eradication in patients with pharyngitis. *Microb Pathog* 2011; 51: 58-68.
- 9) Nakagawa I, Amano A, Mizushima N, et al: Autophagy defends cells against invading group A *Streptococcus*. *Science* 2004; 306: 1037-1040.
- 10) Adam D, Scholz H, Helmerking M: Short-course antibiotic treatment of 4782 culture-proven cases of group A streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of poststreptococcal sequelae. *J Infect Dis* 2000; 182: 509-516.
- 11) Martin JM, Green M, Barbador KA, et al: Group A streptococci among school-aged children: Clinical characteristics and the carrier state. *Pediatrics* 2004; 114: 1212-1219.
- 12) 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* 2007; 46: 17S-24S.
- 13) Pichichero ME, Casey JR: Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 851-857.
- 14) Brook I, Gober AE: Interference by aerobic and anaerobic bacteria in children with recurrent group A  $\beta$ -hemolytic streptococcal tonsillitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 552-554.
- 15) Roos KSE, Grahn HE, Lind L: Alpha-streptococci as supplementary treatment of recurrent streptococcal tonsillitis: a randomized placebo-controlled study. *Scand J Infect*

Dis 1993; 25: 31-35.

16) Brook I, Gober AE: Increased recovery of *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* in association with group A  $\beta$ -haemolytic streptococci in healthy children and those with pharyngo-tonsillitis. J Med Microbiol 2006; 55: 989-999.

17) Lafontaine ER, Wall D, Vanlerberg SL, et al: *Moraxella catarrhalis* coaggregates with *Streptococcus pyogenes* and modulates interactions of *S. pyogenes* with human epithelial cells. Infect Immune 2004; 72: 6689-6693.

18) Holms S, Henning C, Grahn E, et al: Is penicillin the appropriate treatment for recurrent tonsillopharyngitis? Results from a comparative randomized blind study of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin in children. Scand J Infect Dis 1995; 27: 221-228.

19) Siegel AC, Johnson EE, Stollerman GH: Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. N Engl J Med 1961; 265: 559-565.

20) Casey JR, Pichichero ME: Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. Pediatrics 2004; 113: 866-882.

21) Pichichero ME, Casey JR, Mayes T, et al: Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: Causes and remedies. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 917-923.

22) Shulman ST, Gerber MA: So what's wrong with penicillin for strep throat? Pediatrics 2004; 113: 1816-1819.

23) Casey JR, Pichichero ME: Metaanalysis of short course antibiotic treatment for group A streptococcal tonsillopharyngitis. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 909-917.

24) Yildirim I, Ceyhan M, Gür D, et al: Comparison of the effect of benzathine penicillin G, clarithromycin, cefprozil and amoxicillin/clavulanate on the bacteriological response and throat flora in group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. Turk J Pediatr 2008; 50: 120-125.

25) Kikuta H, Shibata M, Nakata S, et al: Efficacy of antibiotic prophylaxis for intra-familial transmission of group A  $\beta$ -hemolytic streptococci. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 139-141.

26) Casey JR, Kahn R, Gmoser D, et al: Frequency of symptomatic relapses of group A  $\beta$ -hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis in children from 4 pediatric practices following penicillin, amoxicillin, and cephalosporin antibiotic treatment. Clin Pediatr 2008; 47: 549-554.

27) Standaert BB, Finney K, Taylor MT, et al: Comparison between cefprozil and penicillin to eradicate pharyngeal colonization of group A  $\beta$ -hemolytic streptococci. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 39-43.

- 28) Kikuta H, Shibata M, Nakata S, et al: Comparative study of 5-day and 10-day cefditoren pivoxil treatments for recurrent group A  $\beta$ -hemolytic streptococcus pharyngitis in children. Intern J Pediatr 2009, Article ID 863608, <http://www.hindawi.com/getarticle.aspx?doi=10.1155/2009/863608>
- 29) James WE, Badger GF, Dingle JH: A study of illnesses in a group of Cleveland families. XIX. The epidemiology of the acquisition of group A streptococcal and of associated illness. N Engl J Med 1960; 262: 687-694.
- 30) El Kholy A, Fraser DW, Guirguis N, et al: A controlled study of penicillin therapy of group A streptococcal acquisitions in Egyptian families. J Infect Dis 1980; 141: 759-771.
- 31) The prevention of invasive group A streptococcal infections workshop participants. Prevention of invasive group A streptococcal disease among household contacts of case patients and among postpartum and postsurgical patients: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. Clin Infect Dis 2002; 35: 950-959.