

【原著・基礎】

小児伝染性膿痂疹由来の黄色ブドウ球菌に対する cefdinir の抗菌作用と各種抗菌薬との併用効果

横田 好子¹⁾・星野 和夫²⁾・小川 美保²⁾・江田 孝志²⁾・監物 正視²⁾・瀬戸 勇²⁾¹⁾藤沢薬品工業株式会社開発本部*²⁾株式会社ビー・エム・エル総合研究所

(平成 12 年 9 月 1 日受付・平成 12 年 10 月 4 日受理)

1999 年 6~9 月に小児の伝染性膿痂疹(とびひ)から分離された黄色ブドウ球菌 88 株の生物学的性状および薬剤感受性を検討した。さらに cefdinir (CFDN) と外用薬として使用される各種抗菌薬との *in vitro* 併用効果を検討した。

1) 黄色ブドウ球菌 88 株中メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は 28 株 (32%) であった。コアグラゼ型は III 型 (37 株, 42%) がもっとも多く、次いで I 型 (10 株, 11%), II 型 (9 株, 10%) であった。エンテロトキシン産生株は 17 株で、MRSA の 6 株はすべてエンテロトキシン C を産生し、コアグラゼ II 型でエンテロトキシン C を産生した株はすべて TSST-1 を高力価に産生した。

2) 黄色ブドウ球菌 88 株の各種経口抗菌薬に対する感受性は、minocycline (MINO) および fusidic acid (FA) に対し全株が 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった以外は感性から耐性まで広い分布を示した。88 株に対する各種抗菌薬の MIC₉₀ は、CFDN (3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$), cefcapene (12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$), cefpodoxime (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$), cefditoren (6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$), ceftoram (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$), cefaclor (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$), amoxicillin (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$), oxacillin (3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$), faropenem (0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$), MINO (0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$), clarithromycin (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$), erythromycin (EM) (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$), oxytetracycline (OTC) (1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$), gentamicin (GM) (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) および FA (0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であった。

3) MRSA 28 株に対し、cefdinir と EM, OTC または FA との併用は 93~100% の株に相乗ないし相加作用を示した。すなわち、CFDN はこれらの薬剤との併用により MRSA に対しより低濃度で抗菌活性を示した。一方、GM との併用は主として相加作用にとどまったが拮抗作用は認められなかった。MSSA 60 株に対しても同様の結果であった。

細胞壁合成阻害作用を有する CFDN と蛋白合成阻害作用を有する EM, OTC, GM または FA との併用効果は作用機作の異なるもの同士の協力作用によると考えられた。したがって、黄色ブドウ球菌を主要起炎菌とする小児伝染性膿痂疹は近年 MRSA の分離頻度が増加傾向にあるため、抗菌力の増強が期待できる CFDN とこれら蛋白合成阻害薬との併用療法は有用な治療手段と考えられた。

Key words: cefdinir, 伝染性膿痂疹, 黄色ブドウ球菌, 薬剤感受性, *in vitro* 併用効果

伝染性膿痂疹(とびひ)およびアトピーに随伴する皮膚感染症の主要起炎菌は黄色ブドウ球菌である。これらの疾患は一般に経口抗菌薬あるいは外用抗菌薬の単独で十分に治療できる疾患と考えられてきた¹⁻³⁾。しかし、近年、院内感染の主要起炎菌の1つとされてきた MRSA が市中感染にまで拡大傾向を示していることや黄色ブドウ球菌の産生する各種の毒素やスーパー抗原が疾患の増悪要因となっていることなどから、難治あるいは重症化する症例のあることが報告されている⁴⁾。一方、これらの疾患に汎用される cefdinir (CFDN) は、黄色ブドウ球菌に対しては各種経口 β -ラクタム薬に比較して強い抗菌活性を有するが、MRSA に対しては他の β -ラクタム薬と同様に抗菌活性が低下する。生体防御能の脆弱な小児感染症においては、MSSA あるいは MRSA のどちら

が起炎菌であっても高い治療率の見込める薬剤がファーストチョイスとして必要となる。そこで、長年の使用経験から小児に対する安全性と有効性が確立された CFDN を中心に、外用抗菌薬軟膏として使用される各種抗菌薬との併用効果を *in vitro* で検討し、臨床応用の可能性を考察した。

I. 材料および方法

1. 使用菌株

1999 年 6~9 月の 3 か月間に関西地区の 4 施設において分離された小児伝染性膿痂疹由来の黄色ブドウ球菌 88 株を使用した。

2. 使用薬剤

CFDN および amoxicillin (AMPC) は標準品(藤沢薬品)を、cefcapene (CFPN), cefpodoxime (CPDX),

cefditoren (CDTR), cefturam (CFTM) および faropenem (FRPM) は藤沢薬品・化学研究所にて合成し、力価の明らかなものを用いた。Clarithromycin (CAM) は標準品 (国立感染症研究所), cefaclor (CCL), oxacillin (MPIPC), minocycline (MINO), oxytetracycline (OTC) および fusidic acid (FA) はシグマから, erythromycin (EM) はダイナポットから, また, gentamicin (GM) はシェーリング・ブラウから入手し、力価の明らかなものを使用した。

3. 抗菌力 (MIC) の測定

日本化学療法学会の定める標準法に準じ、寒天平板希釈法で実施した⁶⁾。すなわち、測定培地として Mueller-Hinton Medium (Difco) を使用し、2 倍希釈濃度の薬剤を含有する寒天平板培地を作成した。一方、寒天平板培地で一夜培養した菌をかきとり、滅菌生理食塩水に懸濁し McFarland 0.5 に調製し、さらに 100 倍希釈した菌液を接種菌液とし、測定用寒天平板培地上にマイクロランター (佐久間製作所) を用いて 5 μ L を接種した。これらの寒天平板培地を 35°C, 18 時間培養後、菌の発育が阻止された最小濃度を MIC とした。なお、MRSA の耐性基準は MPIPC に $\geq 3.13 \mu\text{g/mL}$ とした。

4. *In vitro* 併用効果

寒天平板希釈法によりチェッカーボード法で実施した⁶⁾。最大の併用効果を示すカラムの MIC を併用時の MIC とし、FICindex を求めた。

5. 生物学的性状検査

各種検査キットを用い、以下のように実施した。

1) コアグララーゼ型別検査

ブドウ球菌コアグララーゼ型別用免疫血清「生研」(デンカ生研) の、精製コアグララーゼの免疫血清を用い、実験方法にしたがい I から VIII までの血清型別検査を行った。

2) エンテロトキシン産生能の検査

ブドウ球菌エンテロトキシン検出用キット、SET-RPLA「生研」(デンカ生研) を用い、逆受身ラテックス凝集反応による方法でエンテロトキシン A, B, C, D の検出を行った。

3) TSST-1 (Toxic Shock Syndrome Toxin-1) 産生能の検査

TSST-1 の産生能は、ブドウ球菌 TSST-1 検出用キット TST-RPLA「生研」(デンカ生研) を用い、逆受身ラテックス凝集反応による方法で実施した。

4) β -ラクタマーゼ産生の有無

P/C アーゼテスト (昭和薬品化工) を用い、ペニシリナーゼの検出にはベンジルペニシリン K を、セファロスポリナーゼの検出にはセファロリジンを基質とするアシドメトリー法により β -ラクタマーゼ産生の有無を検査した。

黄色ブドウ球菌 88 株 (MSSA: 60 株, MRSA: 28 株) の各種生物学的性状検査の結果を Tables 1, 2 に示した。コアグララーゼ型は、III 型 (37 株, 42%) がもっとも多く、次いで I 型 (10 株, 11%), II 型 (9 株, 10%) の順であった。このうち、III 型コアグララーゼは MSSA が 17/60 株 (28%) であったが、MRSA は 20/28 株 (71%) と圧倒的に多かった。エンテロトキシン産生株はわずか 17 株に認められたが、この 17 株中 3 株は 2 種のエンテロトキシンを同時に産生していた。これら 17 株について生物学的性状の関連性を Table 2 に示す。MRSA の 6 株は全株ともエンテロトキシン C を産生したが、コアグララーゼは II 型と III 型に分類され、II 型と判定した株は TSST-1 を 256~512 倍の高力価に産生した。MSSA の 11 株は各種のエンテロトキシンを産生し、III 型は A が多く、VII および VIII 型は B であった。なお、MSSA の 53% および MRSA の 82% がペニシリナーゼを産生したが、セファロスポリナーゼを産生する株は存在しなかった。

2. 各種薬剤感受性

各種抗菌薬の黄色ブドウ球菌 88 株に対する薬剤感受性を Table 3 に示す。経口 β -ラクタム薬はいずれも広い感受性分布を示したが、CFDN (MIC_{50} : 3.13 $\mu\text{g/mL}$), MPIPC (MIC_{50} : 3.13 $\mu\text{g/mL}$) と FRPM (MIC_{50} : 0.39 $\mu\text{g/mL}$) の抗菌力が比較的良好であった。他系統の MINO および FA は耐性株が少なく、 MIC_{50} はともに 0.1 $\mu\text{g/mL}$ であった。マクロライドの CAM および EM は MIC_{50} が 0.1~0.2 $\mu\text{g/mL}$ であったが、 MIC_{90} が 100 $\mu\text{g/mL}$ と明らかに 2 峰性の感受性分布を示し、ま

Table 1. Coagulase and enterotoxin of *Staphylococcus aureus* isolated from children with contagious impetigo

Biological property	Type	Total 88 strains	MSSA 60 strains	MRSA 28 strains
Coagulase	I	10	8	2
	II	9	5	4
	III	37	17	20
	V	2	2	0
	VI	3	3	0
	VII	4	4	0
	non type	23(26%)	21(35%)	2(7.1%)
Enterotoxin	A	4	4	0
	B	7	5	2
	C	7	1	6
	D	2	2	0
	non type	71(81%)	49(82%)	22(79%)
Penicillinase		55(63%)	32(53%)	23(82%)

MSSA: Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*

MRSA: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

II. 結 果

1. 生物学的性状

た、OTC および GM においても 2 峰性を示した。
MSSA (60 株) と MRSA (28 株) を分けて薬剤感受

Table 2. The relation between coagulase types, enterotoxin types, TSST-1 toxin and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus*

Organism	Coagulase	Enterotoxin	TSST-1 toxin
MRSA	II	B/C	× 256
MRSA	II	B/C	× 512
MRSA	II	C	× 256
MRSA	II	C	× 512
MRSA	III	C	<2
MRSA	III	C	<2
MSSA	II	A	<2
MSSA	II	B	<2
MSSA	II	C	× 16
MSSA	II	D	<2
MSSA	III	A	<2
MSSA	III	A	<2
MSSA	III	A/D	<2
MSSA	VI	B	<2
MSSA	VI	B	<2
MSSA	VI	B	<2
MSSA	VII	B	<2

MSSA: Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*

MRSA: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

性を比較した成績を Table 4 に示す。MSSA に対して CFDN, CDTR, MPIPC, FRPM, MINO, OTC, FA が優れたが, CCL, CAM, EM, OTC および GM には

Table 3. Susceptibilities to antibacterial agents of *Staphylococcus aureus* (88 strains) isolated from children with contagious impetigo

Agent	MIC range	(MIC: µg/mL)	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀
Cefdinir	0.2 ~ >100	0.78	3.13
Cefcapene	0.78 ~ >100	3.13	12.5
Cefpodoxime	0.78 ~ >100	3.13	25
Cefditoren	0.39 ~ >100	1.56	6.25
Cefteram	1.56 ~ >100	6.25	25
Cefaclor	0.78 ~ >100	12.5	50
Amoxicillin	0.05 ~ 50	1.56	25
Oxacillin	0.1 ~ >100	0.78	3.13
Faropenem	0.1 ~ >100	0.2	0.39
Minocycline	≤0.025 ~ 6.25	0.05	0.1
Clarithromycin	≤0.025 ~ >100	0.1	100
Erythromycin	0.1 ~ >100	0.2	100
Oxytetracycline	0.2 ~ >100	0.39	1.56
Gentamicin	0.2 ~ >100	12.5	25
Fusidic acid	≤0.025 ~ 0.1	0.05	0.1

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was 28 in 88 strains (32%)

Table 4. Susceptibilities to antibacterial agents of MSSA and MRSA isolated from children with contagious impetigo

(MIC: µg/mL)

Agent	MSSA (60 strains)		MRSA (28 strains)	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC range	MIC ₅₀
Cefdinir	0.2 ~ 3.13	3.13	1.56 ~ >100	12.5
Cefcapene	0.78 ~ 12.5	6.25	1.56 ~ >100	25
Cefpodoxime	0.78 ~ 25	6.25	3.13 ~ >100	>100
Cefditoren	0.39 ~ 6.25	3.13	0.78 ~ 100	25
Cefteram	1.56 ~ 25	12.5	6.25 ~ >100	50
Cefaclor	0.78 ~ 100	12.5	1.56 ~ >100	100
Amoxicillin	0.05 ~ 25	6.25	0.78 ~ 50	50
Oxacillin	0.1 ~ 1.56	0.78	3.13 ~ >100	25
Faropenem	0.1 ~ 0.39	0.2	0.1 ~ >100	0.78
Minocycline	≤0.025 ~ 0.2	0.1	≤0.025 ~ 6.25	0.2
Clarithromycin	≤0.025 ~ >100	100	≤0.025 ~ >100	>100
Erythromycin	0.1 ~ >100	100	0.2 ~ >100	>100
Oxytetracycline	0.2 ~ >100	0.39	0.1 ~ >100	100
Gentamicin	0.2 ~ >100	12.5	0.2 ~ >100	25
Fusidic acid	≤0.025 ~ 0.1	0.1	≤0.025 ~ 0.1	0.1

MSSA: Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*

MRSA: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の耐性株が存在した。一方, MRSA に対して β -ラクタム薬は総じて抗菌力が低下したのに対し, MINO および FA はいずれも抗菌力が MSSA と同様に優れた。

3. CFDN と各種抗菌薬との *in vitro* 併用効果

CFDN を中心に EM, OTC, GM, FA との併用効果をチェッカーボード法で検討した。

1) MRSA を含む黄色ブドウ球菌 88 株に対する併用効果

黄色ブドウ球菌 88 株の結果を Table 5 に示す。CFDN は GM を除く上記 3 薬剤との併用により, CFDN の抗菌力は単独時に比較して著しく増強した。すなわち, EM との併用による CFDN (単独: 併用) の MIC₉₀ 比は 3.13 : 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で, 併用によって 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の感受性を示す株は 67% (59/88) となった。また, OTC との併用では 3.13 : 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で, 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の感受性株は 66% (58/88), FA との併用では 3.13 : 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で, 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の感受性株は 67% (59/88) であった。しかし, GM との併用では抗菌力の著しい変動を認めなかった。併用効果を示す指標である平均 FICindex は, CFDN/EM: 0.47 (相乗; 34%, 相加; 64%), CFDN/OTC: 0.65 (相乗; 9%, 相加; 86%), CFDN/GM: 1.4 (相乗; 1%, 相加; 32%), CFDN/FA: 0.71 (相乗; 13%, 相加; 69%) で, CFDN と EM との併用がもっともよく, GM との併用がもっとも悪かった。すなわち, 黄色ブドウ球菌 88 株に対し EM, OTC, FA

は 82~98% の株に相乗ないし相加作用を示したが, GM は拮抗作用は認められなかったものの 32% が相加作用であった。

2) MRSA 28 株に対する併用効果

MRSA 28 株に対する CFDN と EM, OTC, GM および FA の各単独時と併用時の累積百分率を Figs.1~4 に示した。CFDN の EM および OTC と併用時の MIC₉₀ はともに 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で, FA と併用時のそれは 0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で, CFDN の抗菌力はそれぞれ増強した。しかし, GM との併用時は 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で単独時と変わらなかった。なお, MRSA のそれぞれの平均 FICindex は EM: 0.39, OTC: 0.61, GM: 1.05, FA: 0.51 で, 93~100% の株に相乗ないし相加作用を示した。

III. 考 察

伝染性膿痂疹 (とびひ) は往々にして乳幼児において発症する疾患で, 保育園や幼稚園などの集団生活で容易に伝播する。最近では MRSA が起炎菌となり得ることも珍しくなく, 単純な皮膚感染症と考えられていた伝染性膿痂疹もときに重症化する。臨床現場ではそれぞれの経験をもとに併用療法が実施されることが多いが, 必ずしも有用性を裏づける基礎実験に裏打ちされたものとは限らない。そこで内服薬と外用軟膏との併用療法を想定して *in vitro* 併用効果を検討した結果, CFDN と EM, OTC または FA の併用は相互の薬剤の抗菌力が著しく増強し, 高頻度に相乗ないし相加作用が認められた。しかし, GM との併用では約 30% の株に相加作用が認め

Table 5. Synergistic effect of cefdinir and various antibacterial agents *Staphylococcus aureus* (88 strains)

Agents	Combination alone/Comb.	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)														MIC ₉₀	FIC index		
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100				
CFDN + EM	CFDN	alone				14	30		18	12	9	1		1	1	2	3.13	0.47	
		comb.	23	10	26	8	11	3	2	1		1		3			0.39		
	EM	alone			1	43	2			3	7		6	1	10	15	100		
		comb.	3	14	30	2	3	7	2	8	9	3	2	2	3		6.25		
CFDN + OTC	CFDN	alone				8	32	4	6	23	9	2	1	1		2	3.13	0.65	
		comb.	27	8	23	12	1	3	7	7							0.2		
	OTC	alone				24	46		1	1					2	11	2		0.39
		comb.	2		34	34	3		1			1	5	5	2		0.2		
CFDN + GM	CFDN	alone				13	31	2	7	23	7	2				3	3.13	1.40	
		comb.	2	2	5	26	18	4	10	16	3		1	1			3.13		
	GM	alone				20	2			1	9	19	22	12	1	2	25		
		comb.			14	8	1			2	18	17	20	6	2		25		
CFDN + FA	CFDN	alone				10	29	5	7	22	10	1	1	1		2	3.13	0.71	
		comb.	31	11	17	12	9	4	2	2							0.2		
	FA	alone	5	46	37												0.1		
		comb.	61	27													0.05		

CFDN: cefdinir, EM: erythromycin, OTC: oxytetracycline, GM: gentamicin, FA: fusidic acid

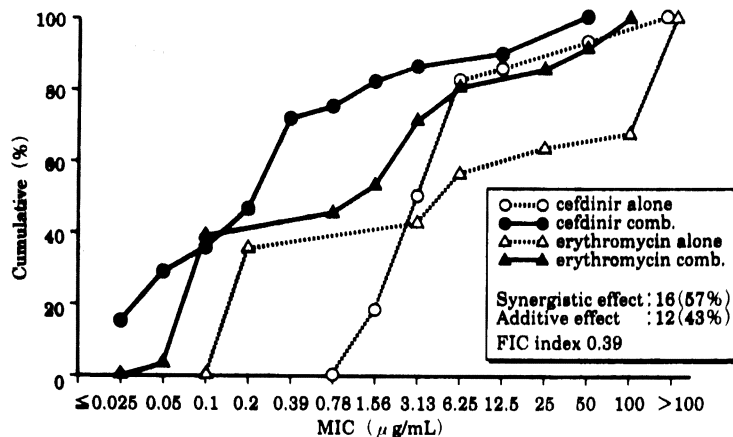


Fig. 1. Combined effect of cefdinir and erythromycin against MRSA (28 strains).

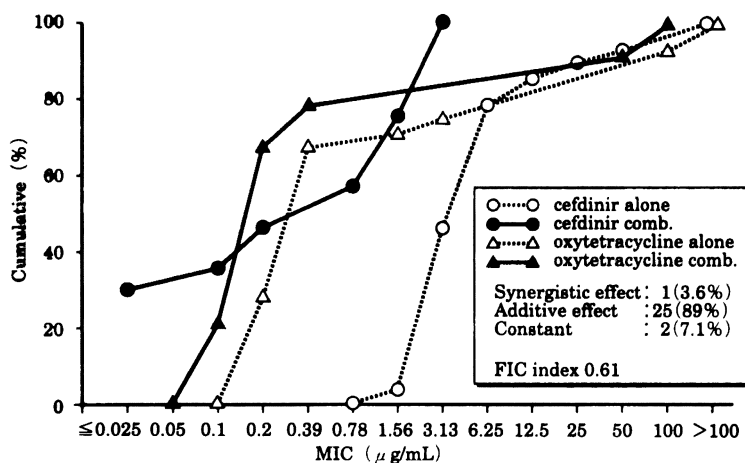


Fig. 2. Combined effect of cefdinir and oxytetracycline against MRSA (28 strains).

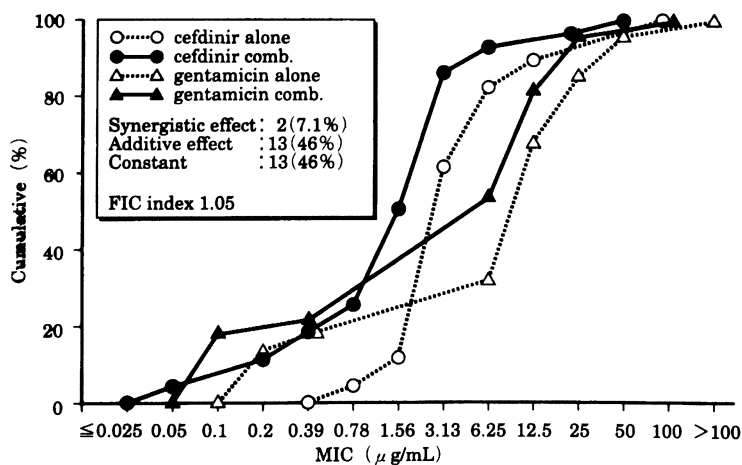


Fig. 3. Combined effect of cefdinir and gentamicin against MRSA (28 strains).

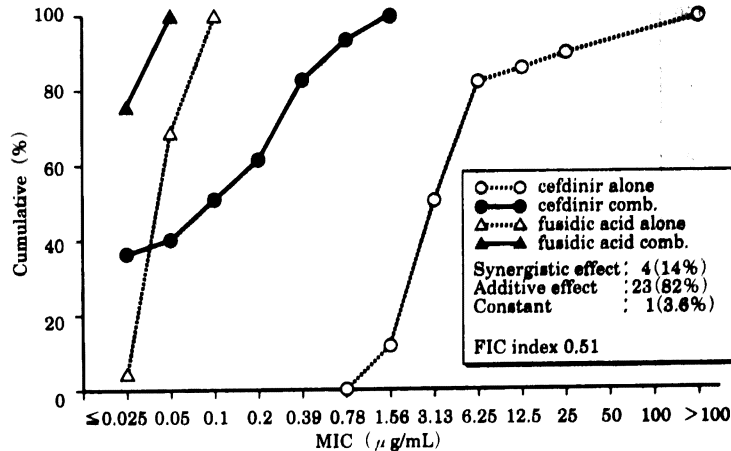


Fig. 4. Combined effect of cefdinir and fusidic acid against MRSA (28 strains).

られる程度であった。CFDNを含む経口β-ラクタム薬は総じて血中および組織濃度が低く、MRSAのように感受性の低下した菌による感染症に対しては感染局所に有効濃度が到達しにくいという問題がある。一方、軟膏薬は感染表皮では高濃度の薬剤が直接作用するものの、皮膚深部への浸透性は十分とはいえない。したがって、増強された抗菌力がそれぞれの体内動態の欠点を補強する可能性が示唆され、抗菌力の増強が期待できる薬剤の併用療法は臨床応用に価すると思われる。

黄色ブドウ球菌に関しては、産生する毒素と疾患との関連性に関する報告が多い^{7,8)}。今回分与いただいた88株についての患児の病状に関する情報は不明であるが、エンテロトキシンCを産生し、コアグラーゼII型でTSST-1を高力価に産生したMRSA感染症の症例の実態については興味もたれる。加藤ら⁹⁾は、伝染性膿痂疹から分離した黄色ブドウ球菌93株中25.8%がMRSAで、コアグラーゼは全株がIII型であったと報告しており、さらに、各種の経口抗菌薬による改善率はおおむね良好であったものの、再発率はMRSA症例が26.3%、MSSA症例が4.6%でMRSA症例の方が有意に高かったと報告している。一方、西嶋ら¹⁰⁾は、1994年に伝染性膿痂疹から分離したブドウ球菌26株中高度耐性MRSAは11.5%、中等度耐性MRSAは23.1%で、GMに高度耐性を示す株が69.2%もあったことを報告しているが、われわれの今回の感受性と比較的類似している。このことは1994年にはすでにMRSAによる伝染性膿痂疹は30%に達しており、加賀美らの報告とも一致している¹¹⁾。なお、疾患および分離材料は不明であるが、MRSA 129株の生物学的性状検査を検討した品川ら¹²⁾は、コアグラーゼはII型(82.2%)がもっとも多く、エンテロトキシンCが77.5%、TSST-1は79.8%に認められ、かつ、TSST-1産生力価は128倍の高力価を有する株が35%もあったと報告している。ま

た、スーパー抗原をはじめ各種の酵素活性との関連を調査した秋山ら¹³⁾の報告ではエンテロトキシンあるいはTSST-1のいずれか1つ以上を産生する株は伝染性膿痂疹では33.3%で、セツ、セツ腫症が87.0%、アトピー由来が67.8%で、伝染性膿痂疹由来株は他の疾患に比べてこれらの毒素産生株が少ないことを報告している。さらに、病態とエンテロトキシンとの関連性の報告¹⁴⁾によれば、新生児発疹症患児の79%(34/43例)がMRSAで、これらの株はエンテロトキシンCとTSST-1を同時に保有しており、典型的な発疹症を発症した16例について発症時に血中抗毒素抗体価を測定した結果、すべて抗TSST-1抗体価が低値であった。このことから、発疹症はTSST-1が原因であると述べている。このようにエンテロトキシンCとTSST-1を同時に産生するという報告は多く、両毒素の遺伝子は相互に関連する可能性が示唆されている。

伝染性膿痂疹のもう1つの重要な病原因子として表皮剥脱毒素(exfoliative toxin A, B)があげられる。この毒素は蛋白分解作用を有すると推定されており、新生児においては膿痂疹に続発してびまん性の発疹、浮腫から急速に浅在性の水泡を形成し、その水泡が破れて広汎なびらん面を呈し猩紅熱様発疹となる、いわゆるブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(Staphylococcal Scalded Skin Syndrome: SSSS)が最近注目されている¹⁵⁻¹⁷⁾。本検討では生物学的検討の対象にしなかったが、今後exfoliative toxinについても注目する必要があると思われる。

黄色ブドウ球菌は数多くの毒素や酵素を産生する強毒菌である。疾患対象が新生児や小児である伝染性膿痂疹に対しては早期の処置、治療が重要で、重症化が予想される症例においては、抗菌力の増強が期待できる薬剤の併用療法を遷延化させないための1処方として提案したい。

謝 辞

本研究にあたり、快く小児伝染性膿痂疹より分離された黄色ブドウ球菌の提供をいただきました関西地区の4施設の先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Darmstadt G L, Lane A T: Impetigo: an overview. *Pediatr Dermatol* 11 (4): 293~303, 1994
- 2) White D G, Collins P O, Rowsell R B: Topical antibiotics in the treatment of superficial skin infections in general practice—a comparison of mupirocin with sodium fusidate. *J. Infect* 18: 221~229, 1989
- 3) 佐瀬 裕, 山崎啓二, 小千田徹, 他: 伝染性膿痂疹から分離された黄色ブドウ球菌のコアグララーゼ型と薬剤感受性について。臨床 48: 973~976, 1994
- 4) 秋山尚範, 神崎寛子, 多田譲治, 他: MRSA 皮膚遷延性感染症。臨床と微生物 25: 226~228, 1998
- 5) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定再改定について (1968年制定, 1974年改定) *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 6) 長谷川裕美, 江成唯子, 柴田雄介, 他: MRSA に対する vancomycin と β -lactam 剤の *in vitro* 併用効果。 *Chemotherapy* 41: 465~476, 1992
- 7) 柴田政俊, 大山富三, 飯島 肇, 他: MRSA の Enterotoxin, TSST-1 の産生性および薬剤感受性。 *J. Antibiotic. Antifung. Agent.* 22: 3~8, 1994
- 8) 岡原佳代, 堀内賢二, 鬼村賢太郎, 他: 広島鉄道病院における MRSA のコアグララーゼ型と薬剤感受性について *西日皮膚* 58: 292~295, 1996
- 9) 加藤英治, 野路妙子, 佐々木栄子, 他: 伝染性膿痂疹におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の頻度と経口抗生剤の有用性の検討。 *小児科臨床* 46: 2133~2139, 1993
- 10) 西嶋攝子, 中川光子, 杉山 徹, 他: 伝染性膿痂疹から分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性について。 *皮膚科紀要* 90: 361~365, 1995
- 11) 加賀美潔, 村上正文, 竹下誠治郎: 水疱性膿痂疹より分離した *Staphylococcus aureus* の薬剤感受性および型別について。 *感染症学雑誌* 71: 1108~1112, 1997
- 12) 品川長夫, 山本俊信, 有我賢二, 他: 東海地区における MRSA の性状と薬剤感受性。 *日本外科感染症研究会* 第9巻: 195~200, 1997
- 13) 秋山尚範, 多田譲治, 鳥越利加子, 他: アトピー性皮膚炎の皮膚病変部より検出された *Staphylococcus aureus* の毒素・酵素産生性の検討。 *日皮会誌* 104: 1347~1352, 1994
- 14) 岡田隆滋, 吉川正強, 三和敬中, 他: 毒素産生黄色ブドウ球菌による新たな新生児発疹性疾患—分離菌の外毒素産生性と抗毒素抗体保有状況について—。 *感染症学雑誌* 73: 893~900, 1999
- 15) Kondo I, Sakurai S, Sarai Y, et al.: Two serotype of exfoliatin and their distribution in staphylococcal strains isolated from patients with scalded skin syndrome. *J. Clin. Microbiol* 1: 397~400, 1975
- 16) 桜井 進: “とびひ” の病原因子: 黄色ブドウ球菌, 表皮剥脱毒素と毒素の産生調節。 *日本細菌学雑誌* 51: 813~822, 1996
- 17) Sakurai S, Suzuki H, Saito S, et al.: New evidence that the Try-157 and Try-159 residues of staphylococcal exfoliative toxin B are essential for its toxicity. *Microbiol Immunol* 42: 829~836, 1998

Antibacterial activity of cefdinir against *Staphylococcus aureus* isolated from children with contagious impetigo and combined effect with various antibiotics

Yoshiko Yokota¹⁾, Kazuo Hoshino²⁾, Miho Ogawa²⁾, Takashi Koda²⁾,
Masashi Kenmotsu²⁾ and Isamu Seto²⁾

¹⁾Pharma Clinical Research, Post-marketing surveillance, Development Division, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., 1-6, Kashima 2-Chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8514, Japan

²⁾Safety Evaluation and Reagent Division, Clinical Test Section, BML, INC.

We investigated the biological properties drug susceptibility of 88 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from children with contagious impetigo between June and September 1999 and furthermore *in vitro* combined effect of cefdinir and various antibiotics which are used as external preparations.

1) Twenty-eight strains (32%) of MRSA were isolated from 88 strains of *S. aureus*. In coagulase types, Type III (37 strains, 42%) was most frequent, followed in descending order by Type I (10 strains, 11%) and Type II (9 strains, 10%). Enterotoxin-producing strains were 17. Of these, all the strains of MRSA produce enterotoxin C and all the strains which produced enterotoxin C produced TSST-1 with high potency.

2) The susceptibility of 88 strains of *S. aureus* to various oral antibiotics was shown below: The susceptibility of all the strains to minocycline (MINO) was 6.25 µg/mL or less, and the other antibiotics showed wide susceptibility distribution. MIC₉₀ values of the antibiotics for 88 strains were 3.13 µg/mL for cefdinir, 12.5 µg/mL for cefcapene, 25 µg/mL for cefpodoxime, 6.25 µg/mL for cefditoren, 25 µg/mL for cefteteram, 50 µg/mL for cefaclor, 25 µg/mL for amoxicillin, 3.13 µg/mL for oxacillin, 0.39 µg/mL for faropenem, 0.1 µg/mL for minocycline and 100 µg/mL for clarithromycin.

3) The combinations of cefdinir and erythromycin, oxytetracycline and fusidic acid were synergistic or additive against 93-100% of the 28 strains of MRSA. On the other hand, when cefdinir was combined with gentamicin, the combination was additive against MRSA but not antagonistic. The same results were obtained in the antibacterial activity of these drugs against 60 strains of MSSA.

The combined effect of cefdinir with the inhibitory effect on cell wall synthesis and erythromycin, oxytetracycline, gentamicin or fusidic acid with the inhibitory effect on protein synthesis was considered to be due to the synergistic effect of these drugs in which the mechanism of action is different. Therefore, in recent years, the isolation frequency of MRSA has tended to increase in children with contagious impetigo caused by *S. aureus*, the main causative pathogen, but the combination therapy of oral cefdinir and topical erythromycin, oxytetracycline or fusidic acid is considered to be one of the useful means for the treatment of contagious impetigo.