原　著

近畿地区における *Proteus mirabilis* の ESBL 産生菌分離状況と疫学解析

[1] 関西医科大学病院中央検査部，[2] 天理よろず相談所病院臨床病理部，[3] シオノギバイオメディカル感染症センター，
[4] 社会保険滋賀病院検査部，[5] 近畿大学医学部附属病院中央臨床検査部，[6] 大阪大学医学部附属病院臨床検査部，
[7] 滋賀県立成人病センター検査部，[8] 兵庫医科大学病院中央臨床検査部，[9] 宝塚市立病院中央検査室，
[10] 兵庫県立尼崎病院検査部，[11] （財）阪大微生物研究会，[12] 大阪警察病院検査部，[13] 神戸大学医学部附属病院中央検査部

中村　竜也[1]　小松　方[2]　島川　宏一[3]　末吉　範行[4]
佐藤かおり[5]　豊川　真弘[6]　西尾　久明[7]　和田　恭直[8]
折田　環[9]　幸福　知己[10]　坂本　雅子[11]　岡本　貴隆[12]
赤木　征宏[12]　木下　承皓[13]

（平成 18 年 11 月 22 日受付）
（平成 18 年 1 月 10 日受理）

Key words: Proteus mirabilis, extended-spectrum β-lactamase (ESBL), CTX-M2, random amplified polymorphilic DNA

要　旨

2003 年 11 月から 2004 年 4 月までの 6 カ月間に近畿耐性菌研究会 12 施設から分離された *Proteus mirabilis* 247 株を対象として調査した．cefpodoxime の MIC 値が 2μg/mL以上を示した株は 18 株（7.3%），そのうち，double-disk synergy test 陽性株は 13 株（5.2%）であった．薬剤感受性では遺伝子型の特徴を反映した結果であった．すなわち cefepime，cefozopran，cefpirome で MIC 値が高く（>8μg/mL）ceftazidime で低値（0.12–0.5μg/mL）であった．カルバペネム系薬剤では meropenem が最も低い MIC 値（≦0.03–0.25μg/mL）を示し，他のカルバペネムは若干高値（0.5–2μg/mL）であった．tazobactam/piperacillin も比較的良好は MIC 値（≦0.25–1μg/mL）を示した．PCR 法による ESBL 産生遺伝子型は 13 株中 12 株が CTX-M2 タイプであった．また，CTX-M9 が検出されたのは別施設であった．臨床背景調査においては材料別で尿が最も多く 5 株であった．施設 No1 では 7 株中 4 株が尿からの検出であった．入院患者で 13 株中 12 株が検出されたが，デバイス等の使用は少なかった．薬剤投与は 9 症例に無く，抗菌薬治療が施行された患者も 5 症例で効果も明確ではなかった．無症候性や定着例がほとんどであると示唆された．RAPD 法による疫学解析の結果，施設 No 1 で 7 株中 6 株が，施設 No 13 では 5 株全てで同一パターンを示し，院内での拡散を示唆する結果であった．

〔感染症誌　80：231～237，2006〕

序　文

近年，臨床から分離される様々な菌種で抗菌薬に対する耐性化が問題視されている．腸内細菌科では，特にプラスミド性の Extended-spectrum β-lactamase（ESBL）による広域セフェム系薬耐性菌の分離報告が世界的に増加しており問題となっている[1)2)]．ESBL は Ambler の分類でクラス A[3)]，Bush の分類では 2be に属し，オキシイミノ系やモノバクタム系薬剤を分解する β-lactamase である[4)]．セファマイシン系薬やオキサセフェム系薬，カルバペネム系薬は通常分解できない．また，クラス A に属するために clavlanic acid で阻害されるのが特徴である．ESBL 産生遺伝子はプラスミド性で，主に SHV 由来，TEM 由来，CTX-M-type に分けられ，特に CTX-M-type は日本で多く報告されている[5)6)]．ESBL 産生菌は *Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae* が主で，日本においてもそれらの分離例が多く報告されており，これらと同等の薬剤感受性を示す菌種に *P. mirabilis* がある．本来，*P. mirabilis*

別刷請求先：（〒570–8506）大阪府守口市文園町10—15
関西医科大学病院中央検査部　　中村　竜也

Table 1　Prevalence of Extended spectrum β-lactamase producing *P. mirabilis*

Laboratory No.(type)	Isolates collected	Isolates fulfilling MIC criteria	DDST[1)] positive strains
1（general hospital）	16	7	7
2（university hospital）	20	0	0
4（general hospital）	4	0	0
7（university hospital）	28	0	0
8（university hospital）	23	0	0
9（university hospital）	31	3	0
10（general hospital）	3	0	0
11（general hospital）	10	0	0
12（general hospital）	15	6	5
13（university hospital）	9	0	0
14（commercial laboratory）	62	0	0
15（general hospital）	26	1	1
Total	247	18	13

1）Double-disk dynergy test

Table 2　Medical records and treatment outcome for patients with detection of ESBL-producing *P. mirabilis* isolates

strain No	RAPD	Department	ward	specimen	Date of isolation	Antibiotic used within 30 days before detection	Treatment after isolation of bacteria	Treatment outcome	prognosis
1-E3	A	neurology	48	urine	2003.11.12	none	none		Indeterminate
1-E4	A	neurology	48	urine	2004. 1.20	CPFX,CAZ,IPM	MEPM	Indeterminate	failed
1-E5	B	neurology	48	urine	2004. 2.16	MEPM,CTM,VCM	CFPN	Eradicated	Invariabile
1-E6	A	neurology	48	pus	2004. 4. 6	LVFX	LVFX	Eradicated	good
1-E7	A	urology	Outpatient	urine	2004. 4.12	none	LVFX	Indeterminate	Indeterminate
1-E9	A	neurology	Outpatient	Lung organ	2004. 4.20	none	none		failed
1-E10	A	neurology	48	sputum	2004. 4.30	CAZ	CFPN	Indeterminate	Invariabilie
12-E1	C	medicine	5A	IVH catheter	2003.11. 4	none	removal of IVH	Eradicated	good
12-E3	C	medicine	5A	urine	2003.12.19	none	none		good
12-E4	C	medicine	3B	pus	2004. 1.16	none	none		good
12-E6	C	medicine	5A	IVH catheter	2004. 2.23	SBT/CPZ	removal of IVH	Eradicated	failed
12-E8	C	respiratory medicine	6B	sputum	2004. 4.30	CEZ	CEZ	Indeterminate	good
15-E4	—	respiratory medicine	6 west	sputum	2004. 3.29	IPM	FMOX	Indeterminate	good

CPFX：ciprofloxacin, CAZ：ceftazidime, IPM：imipenem, MEPM：meropenem, CTM：cefotiam, VCM：vancomycin, LVFX：levofloxacin, SBT/CPZ：sulbactam/cefoperazone, CEZ：cefazolin, CFPN：cefcapene, FMOX：flomoxef
Genotype：The genotype for all strains was CTX-M2, except for 15-E4, which was CTX-M9

は尿路感染症などの起炎菌になりうるが，その頻度は低く重症例からの検出もまれであると考えられている．また，薬剤感受性も比較的良好なために治療に難渋するケースは少ないと思われる．しかし，諸外国では TEM 型などの ESBL 産生株が[7)8)]，日本では CTX-M-type の ESBL 産生株の分離が報告されており[9)]，今後セフェム系薬での治療に難渋するケースがあると思われる．今回の検討では近畿地区における ESBL 産生 *P. mirabilis* の分離状況を把握し，その薬剤感受性および ESBL 産生遺伝子の検出を試みた．さらに，検出された施設での患者背景や治療，RAPD 法を使用した疫学解析を行った．

対象と方法

1．対象菌株

2003 年 11 月から 2004 年 4 月までの 6 カ月間に近畿耐性菌研究会 12 施設において，臨床検体から分離された *P. mirabilis*　247 株を対象として調査した．それぞれの施設にて分離された株は，VITEK2 グラム陰性菌同定パネル（日本ビオメリュー社，東京）を使用し同定した．

2．ESBL スクリーニング

ESBL 産生株のスクリーニングは cefpodoxime（CPDX）の MIC 値が 2μg/mL以上を基準とした抽出した．ESBL の産生は double-disk synergy test（DDST）にて確認した[10)]．方法は培養した菌株を生

Fig. 1　Profiles of RAPD-PCR of 7 isolates from No.1 hospital and 5 isolates from No.12 hospital. Lane M, DNA ladder as 100bp molecular size marker. Other lanes, See table 3 for the clinical isoletes

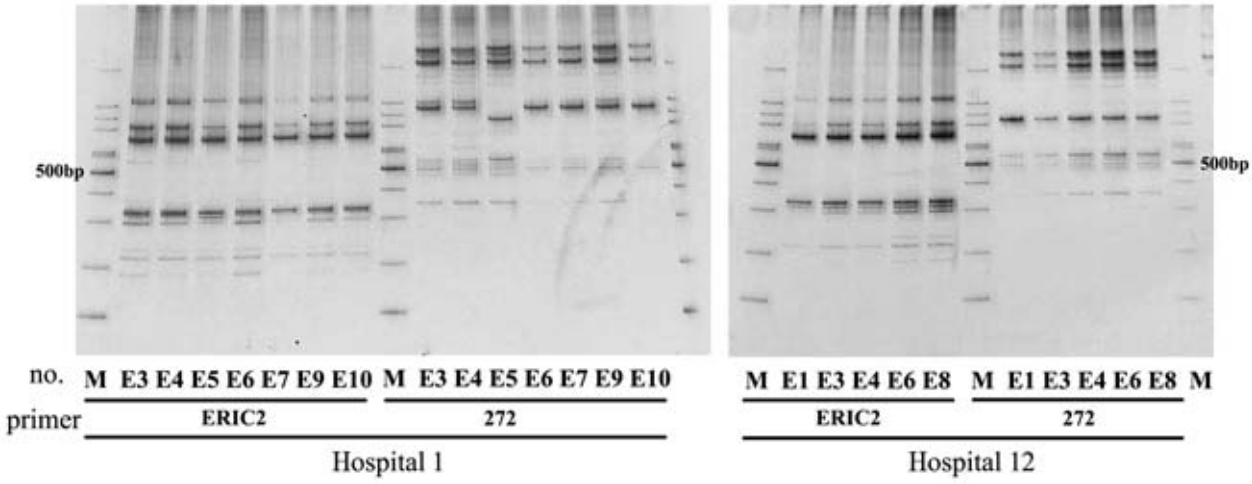

Table 3　MICs and β-lactamase gene types of DDST positive strains

Strain No	MIC（μg/mL）												
	CAZ	CZOP	CFPM	CPR	MEPM	BIPM	IPM	LVFX	CPFX	AMK	TOB	TAZ/PIPC	AZT
1-E3	0.25	>8	>8	>8	0.12	1	1	>2	>2	2	1	0.25	0.5
1-E4	0.25	>8	>8	>8	0.06	1	1	>2	>2	2	2	1	1
1-E5	0.25	>8	>8	>8	0.06	1	1	2	2	1	4	≦0.25	1
1-E6	0.25	>8	>8	>8	≦0.03	0.5	0.5	>2	>2	4	1	0.25	1
1-E7	0.25	>8	>8	>8	0.06	0.5	0.5	2	2	1	2	0.5	>8
1-E8	0.25	>8	>8	>8	0.06	0.5	0.5	>2	>2	4	2	0.5	0.5
1-E9	0.25	>8	>8	>8	0.12	1	1	>2	>2	2	1	0.25	0.5
12-E1	0.25	>8	>8	>8	0.06	0.5	0.5	2	2	0.5	2	≦0.25	>8
12-E3	0.12	>8	>8	>8	0.25	2	2	2	2	2	2	≦0.25	>8
12-E4	0.25	>8	>8	>8	≦0.03	0.5	0.5	2	2	1	2	≦0.25	8
12-E8	0.25	>8	>8	>8	0.25	2	2	2	2	2	8	0.5	1
15-E4	0.25	>8	>8	>8	≦0.03	1	1	2	2	0.5	2	≦0.25	0.5
15-E4	0.5	>8	>8	>8	0.12	1	1	>2	>2	2	2	0.5	>8

CAZ：ceftazidime, CZOP：cefozopran, CFPM：cefepime, CPR：cefpirome, MEPM：meropemem, BIPM：biapenem, IPM：imipenem, LVFX：levofloxacin, CPFX：ciprofloxacin, AMK：amikacin, TOB：tobramycin, TAZ/PIPC：tazobactam/piperacillin, AZT：aztreonam
Genotype：same as for Table 2

理食塩水にて McFarland 0.5 に混濁し，Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）のディスク法[11]に準じて菌液をミューラーヒントン培地に塗布した．ceftazidime（CAZ），cefotaxime（CTX），cefepime（CFPM）と clavulanic acid/amoxicillin（CVA/AMPC）のセンシディスク（日本ベクトン・ディッキンソン）を 25mm間隔になるように培地に置き，35℃ 18 時間インキュベートし，CVA/AMPC と 3 薬剤のどれかに阻害帯が確認されれば DDST 陽性とした．

3. 薬剤感受性試験

DDST 陽性株の薬剤感受性試験は，CLSI 法に基づきオプトパネル（極東製薬，東京）による微量液体希釈法を用いて行った．測定薬剤は pazufloxacin（PZFX），ciprofloxacin（CPFX），levofloxacin（LVFX），gatifloxacin（GFLX），prulifloxacin（PUFX），aztreonam（AZT），sulbactam/cefoperazone（SBT/CPZ），tazobactam/piperacillin（TAZ/PIPC），meropenem（MEPM），panipenem（PAPM），imipenem（IPM），biapenem（BIPM），cefpirome（CPR），cefepime（CFPM），cefozopran（CZOP），ceftazidime（CAZ）を使用した．測定範囲はニューキノロン系およびカルバペネム系は 0.015–32μg/mL，その他は 0.06–128μg/mLのそれぞれ 12 希釈系列について測定した．

4. PCR 法による耐性遺伝子の検出

DDST 陽性株について PCR 法を用いて確認した．方法は小松ら[12]の報告に従い，SHV，TEM，CTX-M1，

CTX-M2，CTX-M9の遺伝子型について行った．手順は各菌株をMcFarland 0.5の濁度に調整し，100℃15分間加熱後，その5μlをPCR反応チューブに混入し，Thermalcycler 9600R（Roche，Tokyo）で増幅した．PCR試薬はTAKARA　Taqを使用した．反応条件は94℃60秒，60℃60秒，72℃60秒の計30サイクルで増幅し，その産物をポリアクリルアミドゲル電気泳動で確認した．

5．RAPD法による疫学解析

PCR法にてESBL産生遺伝子陽性株について検出施設ごとにRAPD法を用いて疫学解析を行った．使用プライマーはERIC 2（5-AAGTAAGTGACTGGGGTGAGCG-3）および272（5-AGCGGGCCAA-3）を用いて行った．LBブロスにて一晩培養後，キアゲンMini-Kitを用いて抽出した．PCR試薬はTAKARA　Taqを使用し，Mg2＋濃度は2.5mMにした．反応条件は94℃60秒，35℃60秒，72℃60秒の計30サイクルで増幅し，その産物をポリアクリスアミドゲル電気泳動法で確認した．

6．臨床背景調査

ESBL産生菌検出患者について患者情報（年齢，性，基礎疾患，各種処置），投与薬剤，予後についてレトロスペクティブにカルテ調査を行った．

結　　果

1．ESBL陽性率

ESBL産生株の検出率をTable 1に示した．ESBL産生の基準を満たした株は247株中，18株（7.3%）が検出され，そのうち13株（5.2%）がDDST陽性であった．DDST陽性株全てでPCR法によるESBL産生遺伝子が陽性であった．施設別のESBL分離結果は12施設中，3施設より検出された．

2．ESBL産生株の臨床的および疫学的解析

ESBL産生株が検出された患者の臨床背景についてTable 2に示した．13株中，12例が入院患者から検出された．遺伝子型は12株がCTX-M2typeで1株がCTX-M9であった．検出材料は尿5例，喀痰3例，膿2例，CVカテーテル2例，組織1例であった．薬剤投与は9症例に無く，抗菌薬治療が施行された患者も5症例で効果も明確ではなかった．臨床症状が改善された処置はIVHの抜去や褥創管理であり，予後不良患者は3例であった．ERIC2および272プライマーを使用したRAPD法による疫学解析の結果をFig. 1に示した．T病院で7株中6株が，S病院では5株全てで同一パターンを示し，院内での拡散を示唆する結果であった．

3．薬剤感受性試験

薬剤感受性結果をTable 3に示した．ESBL産生13株を測定した結果，MIC値が最も低値を示した薬剤はMEPM（≦0.03－0.25μg/mL）で，次いでTAZ/PIPC，CAZであった．CFPM，CPR，CZOPは他の薬剤と比較してMIC値は高値（>8μg/mL）を示した．AMK，CPFXはMIC50がそれぞれ1μg/mL，2μg/mLであった．

考　　察

近畿地区の12施設におけるESBL産生*P. mirabilis*の分布状況について調査を行った．ESBL産生*P. mirabilis*の検出状況については1993年にGoldstein[13]らが最初に報告しており，その中で検出率は0.8%であったとしている．その後，米国[14]，ヨーロッパ[15]，アジア[16]などでサーベイランスの結果が報告されている．日本ではNaganoら[9]が2002年にOutbreakの報告をしているが，詳細なサーベイランスの報告はない．今回われわれの調査では12施設中3施設（25%）から検出され，全体で5.2%のESBL産生菌が存在した．日本における*E. coli*や*K. pneumoniae*のESBL検出状況はそれほど高くなく，欧米と比較して低率ではある．しかし，今回の調査ではこれらの菌種と比較して高率であり，今後の動向に注意する必要があると考えられる．

ESBL産生菌感染症はICUやCCUなど重症部門の患者やメディカルデバイスを使用している患者に多く，それを基点として病院内に拡散していく様相を呈している．今回の調査では検出材料は尿からの検出が最も多かったが，ほとんどの患者は無症候性の患者で，定着例であった．本来，ESBL産生菌は腸内細菌が獲得しているケースが多く，腸内細菌が関与する感染症から検出される可能性が高いと考えられる．また，導尿カテーテル使用患者に抗菌薬耐性菌が定着するケースが多く，院内での拡散の原因にもなるために尿からの検出にはその検出背景を調査することも必要であると考えられる．

薬剤感受性試験ではMEPMが最もMIC値が低値であり，他の報告と同様な結果であった．本来，ESBLはセファロスポリン系薬剤を高率に分解する酵素であり，その種の抗菌薬は治療効果が望めない場合が多い．ESBL産生菌による感染症治療はカルバペネム系薬，アミノグリコシド系薬，ニューキノロン系薬が中心となる．Moczygembaら[17]はESBL産生菌に対して，モンテカルロシュミレーションを使用したカルバペネム系薬およびニューキノロン系薬の有効性を評価している．その結果，IPMおよびMEPMはニューキノロン系薬剤よりも有効性が高かったとしている．ESBL産生遺伝子はプラスミド上に存在し，他の耐性遺伝子も獲得している場合がある．アミノグリコシド系薬，ニューキノロン系薬は耐性機序が違い交差耐性はないと考えられるが，プラスミド上に耐性遺伝子を

獲得している株も存在するため，その MIC の動向には注意が必要である．今回の調査でもニューキノロン系薬に対して MIC 値が高い株が存在した．近年，プラスミド性のキノロン耐性遺伝子（qnr gene）の存在も明らかになってきており，多剤耐性化する可能性が示唆される．

CLSI は M100-S15[11] において従来からの菌種に加えて *P. mirabilis* に関しても ESBL 産生性確認試験の対象菌株となった．他菌種とは異なる判定基準となっているが，治療に対して無効な可能性のある薬剤について変わりはない．臨床上重要な検体から検出された場合には積極的にスクリーニングする必要があると思われる．

遺伝子型は 13 株中，12 株で CTX-M2 type であった．Ho ら[18] の報告では CTX-M-13（n＝8），CTX-M-14（n＝3），SHV-5（n＝2），TEM-11（n＝1）が，Horiguchi ら[19] は CTX-M2 が検出されたとそれぞれ報告されている．*P. mirabilis* では CTX-M type が多く検出されている傾向にあると考えられる．

RAPD 法を用いた疫学的解析では特定の病院内で同一パターンを示す株が存在し，院内での伝播を示唆する結果であった．近年，特に薬剤耐性菌の伝播については監視の重要性が提唱されている．ESBL 産生菌の場合には特定菌株の伝播に加えて，ESBL 産生遺伝子がプラスミド上に存在するため，他の菌種にも伝播していく可能性がある．院内伝播が示唆された場合には他の菌種についても調査する必要があると考えられる．今回調査で伝播が示唆された 1 施設では導尿カテーテル使用患者で多く，医療器具に定着した恐れがあった．医療器具では主に *Pseudomonas aeruginosa* や *Serratia marcescens* が問題となる場合が多いが，グラム陰性菌全般で起こりうる可能性はあり注意が必要である．また，2 施設間で同様のパターンを示す株が 1 株存在した．カルテ調査の結果から因果関係を決定することはできなかったが，同一株がある地域で拡散されている可能性を示唆する結果であった．

欧米では ESBL 産生菌の検出率が増加し，多くの施設で治療上問題となっている．この背景は日本と欧米との抗菌薬の使用状況に大きく依存していると考えられる．すなわち，欧米では安価な抗菌薬の使用に重点が置かれ，セフェム系薬による治療が背景にあるが，日本では flomoxef（FMOX）に代表されるオキサセフェム系薬やカルバペネム系薬が使用されるケースが多く，ESBL に対し有効性が高いために蔓延が抑制されていると考えられる．今後，DPC の導入に伴い，抗菌薬使用に関しても見直され，より安価な薬剤の使用増加が予想される．セフェム系薬剤が今よりも治療に使用されるケースが増えれば ESBL 産生菌の増加が懸念される．このような背景も踏まえて耐性菌の監視と感染防止を徹底していく必要があると考えられる．

文　献

1) Paterson DL, Ko WC, Gottberg AV, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, *et al.*：Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases：implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 2001；39：2206—12.
2) Siu LK, Lu PL, Hsueh PR, Lin FM, Chang SC, Luh KT, *et al.*：Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in a pediatric oncology ward：clinical features and identification of different plasmids carrying both SHV-5 and TEM-1 genes. J Clin Microbiol 1999；37：4020—7.
3) Ambler RP：The structure of beta-lactamases. Phil. Trans. R. Soc. London Biol 1980；289：321—31.
4) Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA：A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob. Agents Chemother 1995；39：1211—33.
5) Ishii Y, Ohno A, Taguchi H, Imajo S, Ishiguro M, Matsuzawa H：Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolyzing class A beta-lactamase isolated from Escherichia coli. Antimicrob. Agents Chemother 1995；39：2269—75.
6) Yamasaki K, Komatsu M, Yamashita T, Shimakawa K, Ura T, Nishio H, *et al.*：Production of CTX-M-3 extended-spectrum beta-lactamase and IMP-1 metallo beta-lactamase by five Gram-negative bacilli：survey of clinical isolates from seven laboratories collected in 1998 and 2000, in the Kinki region of Japan. J Antimicrob Chemother 2003；51：631—8.
7) Bonnet R, Champs CDe, Sirot D, Chanal C, Labia R, Sirot J：Diversity of TEM mutants in *Proteus mirabilis*. Antimicrob. Agents Chemother 1999；43：2671—7.
8) Pagani L, Migliavacca R, Pallecchi L, Matti C, Giacobone E, Amicosante G, *et al.*：Emerging extended-spectrum beta-lactamases in *Proteus mirabilis*. J. Clin. Microbiol 2002；40：1549—52.
9) Nagano N, Shibata N, Saitou Y, Nagano Y, Arakawa Y：Nosocomial outbreak of infections by Proteus mirabilis that produces extended-spectrum CTX-M-2 type beta-lactamase. J Clin Microbiol 2003；41：5530—6.

平成18年 5 月20日

10) Jarlier V, Nicolas M-H, Fournier G, Philippon A：Extended broad-spectrum β-lactamases conferring transferable resistance to newer β-lactam agents in Enterobacteriaceae：hospital prevalence and susceptibility patterns. Reviews of Infectious Diseases 1988；10：867—78.
11) Clinical and Laboratory Standards Institute：Performance standards for antimicrobial susceptibility testing：15th informational supplement. In：Pa Wayne (ed). M100－S15. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2005.
12) Komatsu M, Aihara M, Shimakawa K, Iwasaki M, Nagasaka Y, Fukuda S, *et al.*：Evaluation of MicroScan ESBL confirmation panel for Enterobacteriaceae -producing, extended-spectrum beta-lactamases isolated in Japan. Diagn Microbiol Infect Dis 2003；46：125—30.
13) Goldstein FW, Pean Y, Rosato A, Gertner J, Gutmann L：Characterization of ceftriaxone-resistant Enterobacteriaceae：a multicentre study in 26 French hospitals. Vigil' Roc Study Group. J. Antimicrob. Chemother 1993；32：595—603.
14) Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahm DF, Wenzel RP：Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit-a European and North American Surveillance study (2000-2002). Ann Clin Microbiol Antimicrob 2004；29：3—14.
15) Nijssen S, Florijn A, Bonten MJ, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC：Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European Enterobacteriaceae isolates. Int J Antimicrob Agents 2004；24：585—91.
16) Bell JM, Turnidge JD, Gales AC, Pfaller MA, Jones RN：Sentry APAC Study Group. Prevalence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa：regional results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-99). Diagn Microbiol Infect Dis 2002；42：193—8.
17) Moczygemba LR, Frei CR, Burgess DS：Pharmacodynamic modeling of carbapenems and fluoroquinolones against bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamases. Clin Ther 2004；26：1800—7.
18) Ho PL, Ho AY, Chow KH, Wong RC, Duan RS, Ho WL, *et al.*：Occurrence and molecular analysis of extended-spectrum beta-lactamase-producing Proteus mirabilis in Hong Kong, 1999-2002. J Antimicrob Chemother 2005；55：840—5.
19) Horiguchi Y, Hashikita G, Oka Y, Takahashi S, Yamazaki T, Maesaki S, *et al.*：Study of resistance mechanism on cefotaxime resistant Proteus mirabilis isolated from clinical specimens and its clinical background. Kansenshogaku Zasshi 2004；78：1—9.

Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing *Proteus mirabilis*：Laboratory-Based Surveillance in Cooperation with 12 Clinical Laboratories in the Kinki Region of Japan

Tatsuya NAKAMURA[1], Masaru KOMATSU[2], Kouichi SHIMAKAWA[3], Noriyuki SUEYOSHI[4], Kaori SATOH[5], Masahiro TOYOKAWA[6], Hisaaki NISHIO[7], Yasunao WADA[8], Tamaki ORITA[9], Tomomi KOFUKU[10], Masako SAKAMOTO[11], Kiyotaka OKAMOTO[12], Masahiro AKAGI[12] & Shohiro KINOSHITA[13]

[1]Clinical Central Laboratory, Kansai Medical University Hospital,
[2]Department of Clinical Pathology, Tenri Hospital, Nara,
[3]Infection center, Shionogi Biomedical Laboratories,
[4]Clinical Laboratory, Social Insurance Shiga Hospital, Shiga,
[5]Department of Medical Technology, Kinki University School of Medicine,
[6]Laboratory for Clinical Investigation, Osaka University Hospital,
[7]Clinical Laboratory, Shiga Medical Center for Adults,
[8]Clinical Laboratory, Hyogo Medical University Hospital,
[9]Clinical Laboratory, Takarazuka Municipal Hospital,
[10]Clinical Laboratory, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital,
[11]Clinical Laboratory, The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University, Osaka,
[12]Clinical Laboratory, Osaka Police Hospital,
[13]Clinical Laboratory, Kobe University Hospital, Hyogo

We studied 247 strains of *Proteus mirabilis* collected during the 6 months from November 2003 to April 2004 from 12 clinical laboratories in the Kinki region of Japan for the production of extended-spectrum β-lactamase (ESBL). Eighteen strains (7.3%) showed MICs for cefpodoxime of ≧2μg/mL and 13 strains (5.2%) were positive for the double-disk synergy test. Susceptibility depended on genotype. MICs for cefepime, cefozopran, and cefpirome were high (≧8μg/mL), and that for ceftazidime was low (0.12-0.5μg/mL). Meropenem showed the lowest MIC (≦0.03-0.25μg/mL) of the calbapenems, while other calbapenems showed somewhat higher values (0.5-2μg/mL). The MIC of tazobactam/piperacillin was also relatively low (≦0.25-1 μg/mL). Analysis of the ESBL genotype by the polymerase chain reaction showed that 12 of 13 strains were CTX-M2 types. CTX-M9 was detected in a single laboratory. The clinical background showed 5 strains in urine samples. Twelve of 13 strains were detected in patients with minimal devices use. No symptoms were found in most cases of established syndrome. Analysis of PCR fingerprint profiles of random amplified polymorphic DNA patterns showed that 6 of 7 strains from hospital 1 showed the same pattern, and 5 of 5 strains from hospital 13 showed the same pattern, suggesting the nosocomial spread of *P. mirabilis* in each hospital.

平成18年5月20日