

【原著・基礎】

臨床分離 CTX-M-2 グループ β -ラクタマーゼ産生 *Proteus mirabilis*
の各種抗菌薬に対する感受性

若松 篤・黒川 博史・芹澤亜矢子・石松 尚・永田 明義

株式会社保健科学研究所感染症分析センター細菌学グループ*

(平成 18 年 3 月 28 日受付・平成 18 年 6 月 15 日受理)

2005 年 5 月から 7 月に、各種臨床材料から分離された CTX-M-2 グループ β -ラクタマーゼ産生 *Proteus mirabilis* 148 株に対し、各種抗菌薬の MIC を測定した。その結果、 β -ラクタム系抗菌薬である ceftibuten, ceftazidime, cefmetazole, latamoxef, imipenem, meropenem, aztreonam の MIC₉₀ は順に、1 μ g/mL, 0.5 μ g/mL, 4 μ g/mL, ≤ 0.25 μ g/mL, 2 μ g/mL, ≤ 0.25 μ g/mL, 2 μ g/mL と良好な感受性を示した。一方、ampicillin, piperacillin, cefazolin, cefotaxime の MIC₉₀ は、 ≥ 256 μ g/mL と高値を示した。テトラサイクリン系抗菌薬である minocycline の MIC₉₀ は 128 μ g/mL と高く、アミノグリコシド系抗菌薬の amikacin, tobramycin, gentamicin の MIC₉₀ は順に 8 μ g/mL, 16 μ g/mL, 16 μ g/mL であった。ニューキノロン系抗菌薬である levofloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin は幅広い MIC 分布を示し、それらの MIC range は、順に $\leq 0.25 \sim \geq 256$ μ g/mL, $\leq 0.25 \sim \geq 256$ μ g/mL, $\leq 0.25 \sim 128$ μ g/mL であった。また MIC₉₀ は、すべて 32 μ g/mL であった。Extended spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌は医療関連施設での感染対策上、重要な菌である。よって各種抗菌薬の感受性検査は、さらに重要視されよう。

Key words: extended spectrum β -lactamase, *Proteus mirabilis*, drug susceptibility

Extended spectrum β -lactamase (ESBL) は、Bush らの機能分類¹⁾により、グループ 2be に属する基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼの 1 群である。また、Ambler の分子分類²⁾ではクラス A, D に相当する。これらは TEM-1, TEM-2, SHV-1 または OXA-1 遺伝子の変異により、その基質特異性が拡張した β -ラクタマーゼである。これらと同様の基質特異性を有する CTX-M 型 β -ラクタマーゼも、一般的に ESBL と定義されている。

Proteus mirabilis は、主に尿路感染を引き起こし、上行感染により腎盂腎炎の起原菌となることもある。また呼吸器感染、創傷感染などの起原菌ともなり、多くの臨床材料から分離され³⁾、その感受性パターンは元来染色体性に β -ラクタマーゼ産生遺伝子を保有しないことなどから、多くの抗菌薬に感受性を示す。しかし、国内外ではすでに *P. mirabilis* から TEM-型、CTX-M 型 β -ラクタマーゼなどの ESBL 産生菌が報告されており⁴⁻⁶⁾、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁷⁾ も *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* に加え「非日常的」ながら、*P. mirabilis* も ESBL 産生菌のスクリーニングおよび確認試験の対象菌としている。

われわれは、2003 年に「臨床分離 *Proteus mirabilis* の ESBL 産生株の分離状況」を報告した⁸⁾。その結果、*P. mirabilis* が産生する ESBL の分類としては、CTX-M-2 グループが多いことが明らかとなった(調査数 143 株に対し、ESBL 産生株は 72

株で、それらすべてが CTX-M-2 グループであった)。今回、各種臨床材料から分離された CTX-M-2 グループ β -ラクタマーゼ産生 *P. mirabilis* に対する各種抗菌薬の感受性を調査したので報告する。

I. 材料と方法

1. 被検菌株

2005 年 5 月から 7 月の期間に、各種臨床材料から分離された ESBL 産生 *P. mirabilis* のうち、PCR 法により、その産生遺伝子が CTX-M-2 グループ (CTX-M-2, -4, -5, -6, -7, -20 型など) と決定された 148 株を調査対象とした。

材料の内訳は、呼吸器系由来の喀痰 41 株、気管支洗浄液 7 株、気管チューブ 10 株、TTA 採痰 24 株、咽頭拭い液 2 株、泌尿器系由来の尿 52 株、その他、褥瘡 10 株、カテーテル先端 1 株、耳漏 1 株である。

2. MIC 測定抗菌薬

β -ラクタム系抗菌薬の、ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), cefazolin (CEZ), ceftibuten (CETB), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), cefepime (CFPM), ceftazidime (CZOP), cefmetazole (CMZ), latamoxef (LMOX), imipenem (IPM), meropenem (MEPM), aztreonam

*神奈川県横浜市保土ヶ谷区神戸町 106

(AZT), faropenem (FRPM), アミノグリコシド系抗菌薬の amikacin (AMK), tobramycin (TOB), gentamicin (GM), ニューキノロン系抗菌薬の levofloxacin (LVFX), ciprofloxacin (CPFX), gatifloxacin (GFLX), テトラサイクリン系抗菌薬の minocycline (MINO) の計 23 薬剤について実施した。

3. MIC の測定

CLSI 標準法⁷⁾に基づき微量液体希釈法で測定した。

測定用マイクロプレートは栄研化学株式会社において、フローズプレート栄研[®]をオーダーメイドで作成したものを使用し、フローズプレートの精度管理は ATCC[®] (American Type Culture Collection) の *Escherichia coli* ATCC[®]25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC[®]27853 について測定し、各標準菌株の MIC が管理限界値内⁷⁾であることを確認した。

McFarland 0.5 に調整した菌液を接種し、35°C で約 18 時間培養後、各ウェルの発育を肉眼的に確認した。

4. ディスク拡散法による ESBL 産生菌の確認

ESBL 産生菌の確認は、CLSI の推奨するクラブラン酸添加ディスクによるディスク拡散法の阻止円径が拡大することを確認するため、KB ディスク (栄研) のクラブラン酸添加 CAZ ディスク, クラブラン酸添加 CTX ディスク, およびクラブラン酸添加 cefpodoxime (CPDX) ディスクによる測定を行った。

5. 分子遺伝学的解析

PCR 法の反応系は、滅菌精製水を 30 μ L, 10 \times Buffer を 5 μ L, dNTP を 4 μ L, プライマーを各 0.5 μ L, Taq polymerase を 0.25 μ L, DNA テンプレート (McFarland 0.5 の濃度の菌液を 100°C で 10 分ポイリングし, 4°C, 13,000 rpm で 5 分間遠心した上清を用いる) を 10 μ L の計約 50 μ L の系で実施した。

反応条件は、94°C 2 分の変性反応後、94°C 1 分, 53°C 1 分, 72°C 1 分 30 秒を 30 サイクル後、72°C 5 分の延長反応で行った。

使用した各種 PCR プライマーは⁹⁾, TEM-型 (PCR 産物のサイズは 824 bp), T1: 5'-CCGTGTCGCCCTTATTCC-3', T2: 5'-AGGCACCTATCTCAGCGA-3', SHV-型 (PCR 産物のサイズは 1,051 bp), S1: 5'-ATTTGTCGCTTCTTTACTCGC-3', S2: 5'-TTTATGGCGTTACCTTTGACC-3', CTX-M-1 グループ (PCR 産物のサイズは 393 bp), M1-1: 5'-CGGTGCTGAAGAAAAGTG-3', M1-2: 5'-TACCCAGCGTCAGATTAC-3', CTX-M-2 グループ (PCR 産物のサイズは 780 bp), M2-1: 5'-ACGCTACCCCTGCTATTT-3', M2-2: 5'-CCTTTCCGCC TTCTGCTC-3' である。

II. 結 果

1. ESBL 産生菌および β -ラクタマーゼ産生遺伝子の確認

調査対象 148 株すべてが、CAZ ディスク, CTX ディス

クおよび CPDX ディスク単独の阻止円径と比較し、クラブラン酸添加 CAZ ディスク, クラブラン酸添加 CTX ディスク, およびクラブラン酸添加 CPDX ディスクが 5 mm 以上の阻止円径の拡大が認められた。また PCR 法の結果、それら 148 株すべての β -ラクタマーゼ産生遺伝子は CTX-M-2 グループと確認された。

2. 材料別薬剤感受性の分布

呼吸器系由来 84 株の MIC の測定結果を Table 1 に示す。

β -ラクタム系抗菌薬の注射薬である LMOX, MEPM の MIC₉₀ は ≤ 0.25 μ g/mL で、CAZ のそれは 0.5 μ g/mL と低く、良好な感受性を示した。一方、経口薬である CETB の MIC₉₀ は 0.5 μ g/mL と低く、FRPM のそれは 4 μ g/mL であった。アミノグリコシド系抗菌薬の AMK, TOB, GM の MIC₉₀ は 順 に 8 μ g/mL, 16 μ g/mL, 16 μ g/mL であり、ニューキノロン系抗菌薬の LVFX, CPFX, GFLX においては、幅広い MIC 分布を示し、それらの MIC range は 順 に $\leq 0.25 \sim \geq 256$ μ g/mL, $\leq 0.25 \sim \geq 256$ μ g/mL, $\leq 0.25 \sim 128$ μ g/mL であった。

泌尿器系由来 52 株の MIC の測定結果を Table 2 に示す。

β -ラクタム系抗菌薬の注射薬である LMOX, MEPM の MIC₉₀ は ≤ 0.25 μ g/mL で、CAZ のそれは 0.5 μ g/mL と低く、呼吸器系由来と同様に良好な感受性を示した。一方、経口薬である CETB の MIC₉₀ は 1 μ g/mL と低く、FRPM のそれは 4 μ g/mL であった。アミノグリコシド系抗菌薬の AMK, TOB, GM の MIC₉₀ はすべて 8 μ g/mL であり、ニューキノロン系抗菌薬の LVFX, CPFX, GFLX においては、幅広い MIC 分布を示し、それらの MIC range は 順 に $\leq 0.25 \sim \geq 256$ μ g/mL, $\leq 0.25 \sim 64$ μ g/mL, $\leq 0.25 \sim 64$ μ g/mL であった。

その他 (褥瘡 10 株, カテーテル先端 1 株, 耳漏 1 株) 12 株の MIC の測定結果を Table 3 に示す。 β -ラクタム系抗菌薬の注射薬である CAZ, LMOX, MEPM の MIC₉₀ は ≤ 0.25 μ g/mL と低く、良好な感受性を示した。経口薬である CETB, FRPM の MIC₉₀ もそれぞれ 1 μ g/mL, 2 μ g/mL と良好な感受性を示した。アミノグリコシド系抗菌薬の AMK, TOB, GM の MIC₉₀ は 順 に 4 μ g/mL, 8 μ g/mL, 8 μ g/mL で、ニューキノロン系抗菌薬の LVFX, CPFX, GFLX の MIC は、呼吸器系由来, 泌尿器系由来のそれと比べもっとも低く、それらの MIC range は 順 に, $\leq 0.25 \sim 4$ μ g/mL, $\leq 0.25 \sim 8$ μ g/mL, $\leq 0.25 \sim 8$ μ g/mL であった。

3. 感受性率の分析

臨床的な観点から、感受性判定の指標は CLSI⁷⁾ 基準を用い、感受性率を算出した。ただし、CZOP, FRPM については、CLSI 基準に設定がないため、便宜的に CZOP は CFPM, FRPM は CPDX のブレイクポイントと同値とした。また、CLSI では ESBL 産生菌と確認された場

Table 1. Susceptibility distribution of CTX-M-2 group β -lactamase producing *P. mirabilis* isolated from the respiratory tract

Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)														Susceptibility (%)	
	≤ 0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥ 256	total	50%	90%		
ABPC												84	84	≥ 256	≥ 256	0.0
PIPC								1	8	23		52	84	≥ 256	≥ 256	0.0
CVA/AMPC					9	67	8						84	8	8	90.5
SBT/ABPC		1				24	52	7					84	16	16	28.6
CEZ												84	84	≥ 256	≥ 256	0.0
CETB	66	11	6	1									84	≤ 0.25	0.5	100.0
CAZ	71	7	6										84	≤ 0.25	0.5	100.0
CTX							2	5	12	15			84	≥ 256	≥ 256	0.0
CFPM				11	23	20	13	11	1	2	3		84	8	32	64.3
CZOP								2	7	30			84	≥ 256	≥ 256	0.0
CMZ			22	53	7	1	1						84	2	4	100.0
LMOX	81	3											84	≤ 0.25	≤ 0.25	100.0
IPM	3	14	44	21	2								84	1	2	100.0
MEPM	84												84	≤ 0.25	≤ 0.25	100.0
AZT	32	36	11	5									84	0.5	1	100.0
FRPM	1	4	17	53	9								84	2	4	89.3
AMK		1	11	36	25	8	1	1	1				84	2	8	97.6
TOB		6	15	20	23	9	4	6		1			84	4	16	76.2
GM	4	16	14	2	11	23	8	6					84	4	16	56.0
LVFX	5		11	18	27	11	5		2	2	3		84	4	16	40.5
CPEX	5		3	15	29	16	6	5	1	3	1		84	4	32	9.5
GFLX	5		1	15	25	12	17	3	4	2			84	4	32	25.0
MINO						12	23	18	6	18	7		84	32	128	0.0

ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, CEZ: cefazolin, CETB: ceftibuten, CAZ: ceftazidime, CTX: cefotaxime, CFPM: cefepime, CZOP: ceftazopran, CMZ: cefmetazole, LMOX: latamoxef, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, AZT: aztreonam, FRPM: faropenem, AMK: amikacin, TOB: tobramycin, GM: gentamicin, LVFX: levofloxacin, CPEX: ciprofloxacin, GFLX: gatifloxacin, MINO: minocycline

Table 2. Susceptibility distribution of CTX-M-2 group β -lactamase producing *P. mirabilis* isolated from the urinary tract

Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)														Susceptibility (%)		
	≤ 0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥ 256	total	50%	90%			
ABPC													52	52	≥ 256	≥ 256	0.0
PIPC								1	2	9			40	52	≥ 256	≥ 256	0.0
CVA/AMPC				1	7	32	12						52	8	16	76.9	
SBT/ABPC		1				13	30	8					52	16	32	26.9	
CEZ													52	52	≥ 256	≥ 256	0.0
CETB	40	6	3	2	1								52	≤ 0.25	1	100.0	
CAZ	34	13	4	1									52	≤ 0.25	0.5	100.0	
CTX							3	2	4	9			34	52	≥ 256	≥ 256	0.0
CFPM				4	8	11	12	7	7	3			52	16	64	44.2	
CZOP					4					10			38	52	≥ 256	≥ 256	7.7
CMZ			12	35	3	2							52	2	2	100.0	
LMOX	50	2											52	≤ 0.25	≤ 0.25	100.0	
IPM	2	9	26	15									52	1	2	100.0	
MEPM	52												52	≤ 0.25	≤ 0.25	100.0	
AZT	18	15	9	9	1								52	0.5	2	100.0	
FRPM	1	6	12	24	9								52	2	4	82.7	
AMK			11	18	15	7	1						52	2	8	100.0	
TOB		3	12	11	14	8	3	1					52	2	8	76.9	
GM		10	9	6	11	12	4						52	4	8	69.2	
LVFX	3		11	10	14	5	1	4	3		1		52	4	32	46.2	
CPEX	3	2	2	14	15	8	2	3	3				52	4	32	13.5	
GFLX	2	1	1	13	15	11	1	3	5				52	4	32	32.7	
MINO						8	18	13	7	4	2		52	16	128	0.0	

See Table 1 footnote.

Table 3. Susceptibility distribution of CTX-M-2 group β -lactamase producing *P. mirabilis* isolated from specimens other than those in Tables 1 and 2

Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)														Susceptibility (%)
	≤ 0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥ 256	total	50%	90%	
ABPC												12	≥ 256	≥ 256	0.0
PIPC									3	2	7	12	≥ 256	≥ 256	0.0
CVA/AMPC					1	10	1					12	8	8	91.7
SBT/ABPC						3	8	1				12	16	16	25.0
CEZ											12	12	≥ 256	≥ 256	0.0
CETB	8	1	3									12	≤ 0.25	1	100.0
CAZ	12											12	≤ 0.25	≤ 0.25	100.0
CTX								2		3	7	12	≥ 256	≥ 256	0.0
CFPM				2	3	4	2	1				12	8	16	75.0
CZOP									1	5	6	12	128	≥ 256	0.0
CMZ			5	6	1							12	2	2	100.0
LMOX	11	1										12	≤ 0.25	≤ 0.25	100.0
IPM		3	6	3								12	1	2	100.0
MEPM	12											12	≤ 0.25	≤ 0.25	100.0
AZT	7	5										12	≤ 0.25	0.5	100.0
FRPM			2	9	1							12	2	2	91.7
AMK			1	7	3	1						12	2	4	100.0
TOB			1	1	8	2						12	4	8	83.3
GM				2	7	2	1					12	4	8	75.0
LVFX	2		4		6							12	1	4	50.0
CPFEX	2			3	5	2						12	4	8	16.7
GFLX	2			4	3	3						12	2	8	50.0
MINO						3	4	2	1	2		12	16	128	0.0

See Table 1 footnote.

Table 4. Overall susceptibility distribution of CTX-M-2 group β -lactamase producing *P. mirabilis* isolated from the 148 clinical specimens in our study

Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)														Susceptibility (%)
	≤ 0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥ 256	total	50%	90%	
ABPC												148	≥ 256	≥ 256	0.0
PIPC								2	13	34	99	148	≥ 256	≥ 256	0.0
CVA/AMPC				1	17	109	21					148	8	16	85.8
SBT/ABPC		2				40	90	16				148	16	32	28.4
CEZ											148	148	≥ 256	≥ 256	0.0
CETB	114	18	12	3	1							148	≤ 0.25	1	100.0
CAZ	117	20	10	1								148	≤ 0.25	0.5	100.0
CTX							5	9	16	27	91	148	≥ 256	≥ 256	0.0
CFPM				17	34	35	27	19	8	5	3	148	8	64	58.1
CZOP					4			2	8	45	89	148	≥ 256	≥ 256	2.7
CMZ			39	94	11	3	1					148	2	4	100.0
LMOX	142	6										148	≤ 0.25	≤ 0.25	100.0
IPM	5	26	76	39	2							148	1	2	100.0
MEPM	148											148	≤ 0.25	≤ 0.25	100.0
AZT	57	56	20	14	1							148	0.5	2	100.0
FRPM	2	10	31	86	19							148	2	4	87.2
AMK		1	23	61	43	16	2	1	1			148	2	8	98.6
TOB		9	28	32	45	19	7	7		1		148	4	16	77.0
GM	4	26	23	10	29	37	13	6				148	4	16	62.2
LVFX	10		26	28	47	16	6	4	5	2	4	148	4	32	43.2
CPFEX	10	2	5	32	49	26	8	8	4	3	1	148	4	32	11.5
GFLX	9	1	2	32	43	26	18	6	9	2		148	4	32	29.7
MINO						23	45	33	14	24	9	148	32	128	0.0

See Table 1 footnote.

合、ペニシリン系、セファロスポリン系抗菌薬、および AZT は「耐性 (Resistant)」と報告すべき⁷⁾としている。今回の調査で使用した菌株はすべて ESBL 産生株であり、単純に個々の抗菌薬の感受性を比較することを本調査の目的としているので、測定された MIC を各カテゴリーに置き換え、感受性率として算出した。

148 株すべての MIC の結果を Table 4 に示す。

高い感受性率を示したものは、CETB, CAZ, CMZ, LMOX, IPM, MEPM, AZT で、それらの感受性率は 100% であった。一方、低い感受性率を示したものは ABPC, PIPC, CEZ, CTX, MINO で、それらの感受性率は 0% であった。第 4 世代セファロスポリン系抗菌薬の CZOP は 2.7% と低値を示したが、CFPM のそれは 58.1% と有意な差が認められた。

III. 考 察

今回、調査対象とした抗菌薬のうち、 β -ラクタム系薬である CETB, CAZ, CMZ, LMOX, IPM, MEPM, AZT の 7 薬剤において、それらの感受性率は 100% であった。また、材料由来別による有意な差は認められなかった。CLSI では、これら 7 薬剤のうち CETB, CAZ, AZT は「ESBL 産生菌と判定された場合は耐性 (Resistant) と報告すべき」と警告している⁷⁾。さらに村谷ら¹⁰⁾は CTX-M 型 β -ラクタマーゼは、わずかな変異により基質特異性が変化することから、CLSI の警告に従うべきとしている。一方、堀口ら¹¹⁾は直接的な作用機序は不明としながらも、CTX-M 型 β -ラクタマーゼ産生 *P. mirabilis* に対する CAZ の臨床的有用性を示唆している。いずれにしても、新たな耐性菌の監視や、二次選択薬の決定においても、各種抗菌薬の感受性検査は重要な意味をもつといえよう。

今回の調査でも、CAZ の感受性率は 100% であり、その有用性が示唆される。しかし、一般の細菌検査室では CTX-M 型 β -ラクタマーゼ産生株と、CAZ なども分解する TEM-, SHV-型 ESBL 産生株を区別することは、必ずしも容易ではない。事実、多くの細菌検査室で導入している全自動細菌システムでは、CTX-M 型 β -ラクタマーゼ産生株と、TEM-, SHV-型 ESBL 産生株の区別はされない。よって、ESBL 産生遺伝子の種類にかかわらず、CLSI の警告に従い、ESBL 産生菌と判定された場合はセファロスポリン系、モノバクタム系抗菌薬は耐性 (Resistant) と報告すべきである。

β -ラクタム系抗菌薬以外の抗菌薬では、アミノグリコシド系の AMK, TOB が高い感受性率を示し、それぞれ 98.6%, 77.0% であった。われわれは各種 β -ラクタム系薬耐性菌に対するアミノグリコシド系抗菌薬の有用性を本学会誌に報告¹²⁻¹⁴⁾したが、今回の調査でも、それを裏づける結果となった。ニューキノロン系抗菌薬である LVFX, CPF, GFLX の MIC range は、それぞれ $\leq 0.25 \sim \geq 256 \mu\text{g}/\text{mL}$, $\leq 0.25 \sim \geq 256 \mu\text{g}/\text{mL}$, $\leq 0.25 \sim$

$128 \mu\text{g}/\text{mL}$ と幅広く、感受性率は順に、43.2%, 11.5%, 29.7% であった。本系統の抗菌薬を使用する際には、感受性検査結果を十分考慮する必要があるといえよう。

近年、ESBL をはじめ、メタロ β -ラクタマーゼ、クラス C 型 β -ラクタマーゼを過剰産生する株、ESBL とメタロ β -ラクタマーゼを同時に産生する株などの報告もある。これらに対する医療関連施設内での感染対策が重要であることはいうまでもないが、感染対策を講じるには、自施設に耐性菌は存在するのか、また存在するのであれば、どのようなタイプの耐性菌が存在するのかを、認識する必要がある。そのためには、感受性検査結果を注意深く解析することが不可欠であり、感染対策上においても、各種抗菌薬の感受性検査は重要な情報となるであろう。

文 献

- 1) Bush K, Jacoby G A, and Medeiros A A: A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211-33
- 2) Ambler R P: The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond (Biol)* 1980; 289: 321-31
- 3) Rozalski A, Sidorczyk Z, and Kotelko K: Potential Virulence Factors of *Proteus* Bacilli. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997; 61: 65-89
- 4) Pagani L, Migliavacca R, Pallecchi L, Matti C, Giacobone E, Amicosante G, et al: Emerging Extended-Spectrum β -lactamases in *Proteus mirabilis*. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1549-52
- 5) Ho P L, Ho A Y M, Chow K H, Wong R C W, Duan R S, Ho W L, et al: Occurrence and molecular analysis of extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2598-605
- 6) 黒川博史, 山田大輔, 若松 篤, 永田明義: 臨床分離 *Proteus mirabilis* の拡張型 β -ラクタマーゼ産生株の分離状況調査と耐性機構の解析。日本感染症学会第 50 回東日本地方総会, 日本化学療法学会第 48 回東日本支部総会合同学会, 2001
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational supplement. CLSI document M100-S15, vol. 24, No. 1. 2005
- 8) 若松 篤: 臨床分離 *Proteus mirabilis* の ESBL 産生株の分離状況。日本衛生検査所協会中部支部検査大会, 2003
- 9) 八木哲也, 黒川博史, 柴田尚宏, 荒川宜親: ESBLs 遺伝子の検出法。臨床と微生物 1999; 26: 145-52
- 10) 村谷哲朗, 小林とも子, 後藤令子, 和田明子, 有馬純徳, 大隈雅紀, 他: 基質特異性拡張型他 β -lactamase 産生 *Escherichia coli* に対する各種抗菌薬に対する抗菌力。日化療会誌 2004; 52: 556-67
- 11) 堀口祐司, 橋北義一, 岡 陽子, 高橋 俊, 山崎 勉, 前崎繁文, 他: 臨床材料から分離された Cefotaxime 耐性 *Proteus mirabilis* の耐性機構およびその患者背景に関する検討。感染症誌 2004; 78: 1-9
- 12) 黒川博史, 山田大輔, 永田明義, 勝又一成, 山田光男: IMP-メタロ β -ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌に対する isepamicin の抗菌力。日化療会誌 2001; 49:

- 103-7
- 13) 黒川博史, 山田大輔, 若松 篤, 永田明義, 勝又一成, 山田光男: Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生グラム陰性桿菌に対する isepamicin の抗菌力。日化療会誌 2001; 49: 611-4
- 14) 黒川博史, 若松 篤, 山田大輔, 永田明義, 勝又一成: 血液由来の β -ラクタム薬耐性グラム陰性桿菌に対する isepamicin の抗菌力。日化療会誌 2002; 50: 787-93

Susceptibility testing of antimicrobial agents against CTX-M-2 group β -lactamase producing *Proteus mirabilis* isolated from clinical specimens

Atsushi Wakamatsu, Hiroshi Kurokawa, Ayako Serizawa,
Takashi Ishimatsu and Akiyoshi Nagata

Health Sciences Research Institute, Inc. Center for Infectious Disease Testing,
106 Godo-cho, Hodogaya-ku, Yokohama, Kanagawa, Japan

MICs of antimicrobial agents were tested against CTX-M-2 group β -lactamase producing ESBL *Proteus mirabilis* isolated from 148 clinical specimens gathered from May to July 2005.

MIC_{90s} of ceftibuten (1 μ g/mL), ceftazidime (0.5 μ g/mL), cefmetazole (4 μ g/mL), latamoxef (≤ 0.25 μ g/mL), imipenem (2 μ g/mL), meropenem (≤ 0.25 μ g/mL), and aztreonam (2 μ g/mL) indicated high susceptibility toward these agents. Ampicillin, piperacillin, cefazolin, and cefotaxime showed very high MIC_{90s} (≥ 256 μ g/mL).

MIC₉₀ of minocycline was high (128 μ g/mL), whereas those of aminoglycosides amikacin, tobramycin, and gentamicin were 8, 16, and 16 μ g/mL. MICs of quinolones levofloxacin, ciprofloxacin, and gatifloxacin fluctuated widely from ≤ 0.25 - ≥ 256 μ g/mL, ≤ 0.25 - ≥ 256 μ g/mL, and ≤ 0.25 -128 μ g/mL for each agent.

Infection control of ESBL producing gram-negative rods is very important at a medical institution. Furthermore, susceptibility tests play an important role in the implementation of effective control measures.