

MIC と薬剤感受性試験

MIC とは

薬剤耐性菌への注目が高まっていますが、その話題の中で「MIC」というワードを耳にすることは多いのではないのでしょうか。

MIC とは培地上で細菌の発育を阻止する最小濃度、すなわち「最小発育阻止濃度: Minimum Inhibitory Concentration」のことで、その頭文字をとったものです。抗菌性物質の細菌に対する静菌作用あるいは殺菌作用の効力を抗菌力といますが、MIC はこの抗菌力の程度を表します。

例えば、細菌 A に対して MIC 値が低値(低濃度)に分布する場合、その薬剤は細菌 A に効果が期待でき、反対に MIC 値が高値(高濃度)に分布する薬剤は細菌 A に効果が期待できない(耐性化している)と考えます。

また、MIC 値が低値に分布するところと高値に分布するところがあれば、その谷間の中間点を一般的に耐性限界値(ブレイクポイント)とし、ブレイクポイントより低い濃度の MIC 値を示す菌株を薬剤感受性菌といい、高い濃度の MIC 値を示した菌株を薬剤耐性菌といいます(図1)。

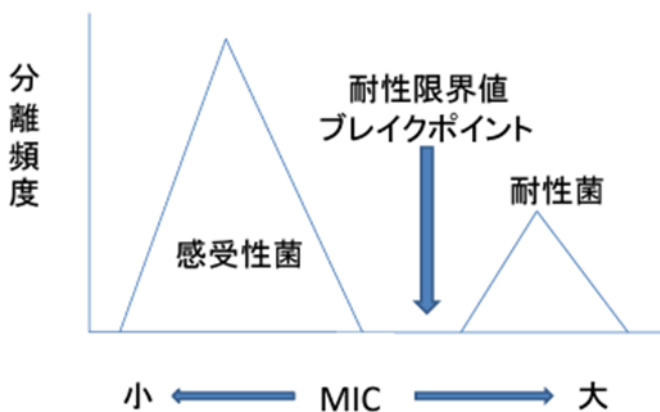


図1: 薬剤感受性分布 (引用: 家畜共済における抗菌性物質の使用指針)

原因菌の MIC を示す指標としては MIC_{50} (50%の菌株の発育を阻止した MIC) と MIC_{90} (90%の菌株の発育を阻止した MIC) が用いられることが多いですが、 MIC_{90} の値が低い場合には、大部分の株が感受性をもつと考えられ(一部耐性化している場合もある)、 MIC_{50} の値が高い場合には、大部分の株が耐性化していると判断します。

さらに MIC_{50} 、 MIC_{90} の幅が広いほど、一般的には薬剤耐性菌が増加、あるいは耐性化傾向にあるといえます。

薬剤感受性試験とは

MICは薬剤の抗菌力の程度を示す重要な指標ですが、これを測定する方法を薬剤感受性試験といいます。

薬剤感受性試験を実施することは、畜産動物において薬剤耐性菌の出現と伝播を抑えるために重要であることはもちろんですが、効果が期待できない抗菌性物質の継続投与の回避、コスト面に優れている抗菌性物質への切り替えなど、治療法の改善にも生かすことができるため、臨床現場でも積極的に導入されることが望まれます。

薬剤感受性試験は、試験法として拡散法と希釈法に大別されます。

拡散法は比較的安価で迅速に結果が出る定性的な試験法であるため、現場でも活用しやすい方法といえます。

希釈法は正確にMICを測定することができる定量的な試験法であり、厳密な治療を必要とする場合においては、検査精度が高い希釈法による検査が望まれます。

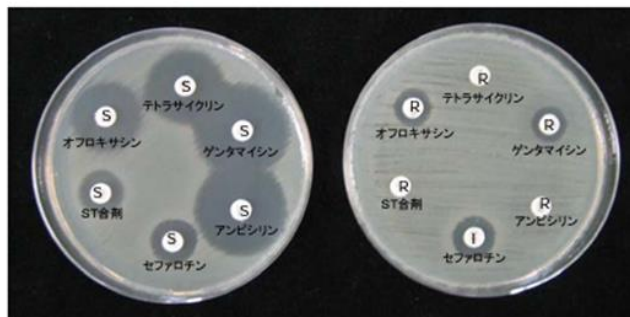
検査法の種類と方法

ディスク法(拡散法)

抗菌剤による阻止円径に基づき薬剤の感受性を定性的に判定するもので、臨床現場では労力や経済性から、このディスク法が実施されることが多いです。

方法として、一定濃度の抗菌剤が含まれるろ紙(ディスク)を、被検菌が塗布された寒天培地上に置き培養します。ろ紙(ディスク)は培地中の水分を吸収し抗菌剤を拡散させるため、培地上に一定の濃度勾配をつくります。

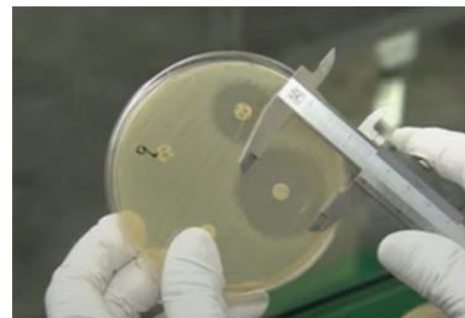
被検菌が抗菌剤に対して感受性がある場合には、ディスク周囲に発育阻止円が形成されるため(図2)、この阻止円の直径を測定することで抗菌剤に対する感受性の程度を判定します(図3)。判定結果から間接的にMICの近似値を求めることも可能です。



薬剤感受性大腸菌

薬剤耐性大腸菌

S: 感性 I: 中間 R: 耐性



注) 阻止円直径からの判断基準は薬剤ごとに異なるため、薬剤が異なれば、阻止円直径が同じでも、判定は異なる。

図2・3: ディスク法 (引用:家畜共済における抗菌性物質の使用指針、農林水産省HP)

濃度勾配ストリップ法(拡散法)

濃度勾配のついた抗菌剤がコーティングされている短冊状ストリップを用いる手法で、形成された阻止帯の最終到達地点とストリップが交差する位置の目盛を MIC として測定する方法です(図4)。

直接 MIC を読み取ることができるだけでなく、嫌気性菌や発育の遅い抗酸菌や酵母様真菌などの MIC も測定できます。



図4：濃度勾配ストリップ法 (引用：家畜共済における抗菌性物質の使用指針)

寒天平板培地希釈法(希釈法)

薬剤の濃度段階をつけた寒天平板培地に菌液を接種・培養し、菌の発育が阻止された最も低い濃度の培地に含まれる薬剤の濃度を MIC として判定する方法です(図5)。

寒天平板培地希釈法は液体培地希釈法より検査精度が高く、しかも多くの菌種を同時に検査でき、判定も容易であるという利点があります。

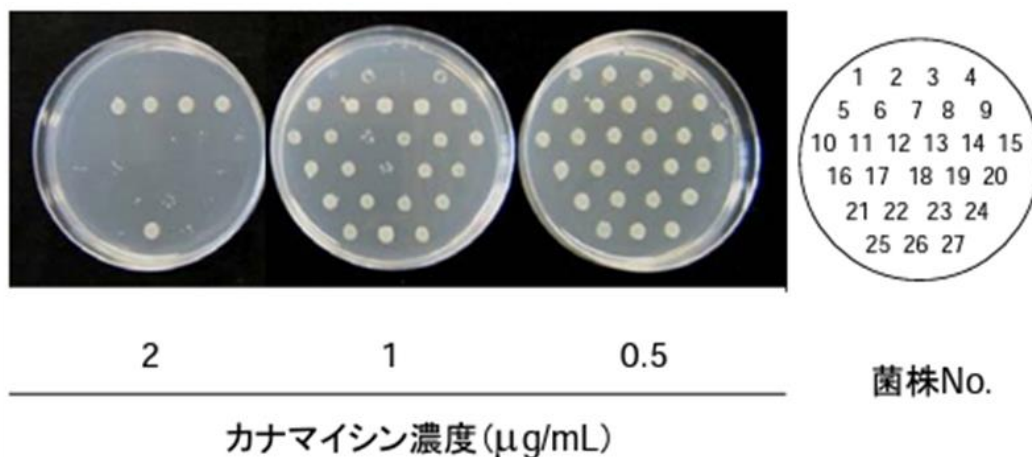


図5：寒天平板培地希釈法 (引用：家畜共済における抗菌性物質の使用指針)

液体培地(微量液体)希釈法(希釈法)

液体培地(微量液体)希釈法は、薬剤の濃度段階をつけた液体培地を入れた 96 ウェルマイクロプレートを使用して MIC を測定する方法です(図6)。

多くの菌種を同時に検査することはできませんが、各薬剤濃度が吸着しているマイクロプレートが市販されているため、被検菌の接種のみで MIC の測定が可能です。

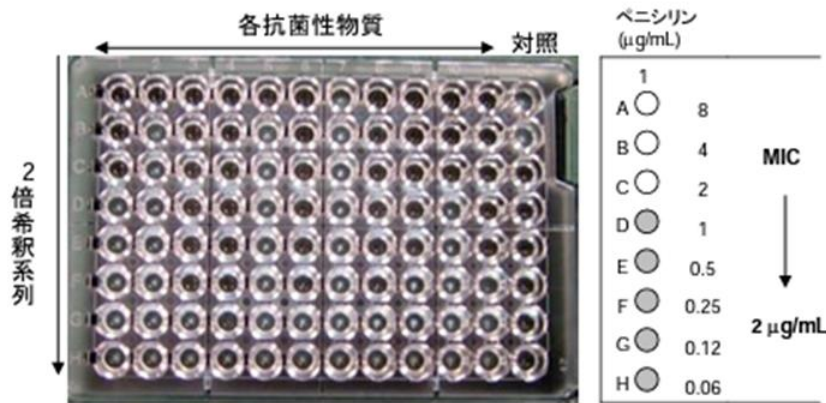


図6: 液体培地希釈法 (引用:家畜共済における抗菌性物質の使用指針)

最後に

今回は MIC と薬剤感受性試験についてご説明しました。冒頭でも述べましたが、畜産動物における薬剤耐性菌の出現と伝播を抑えるために薬剤感受性試験を行うことは非常に重要です。

しかしながら、1 つ注意が必要なこととしては、薬剤感受性試験で感受性があると判定された場合であっても、それはあくまで培地上の話であり、動物の感染症への治療効果があるとは必ずしも言えないということです。

畜産動物に接種された薬剤は吸収、分布、代謝、排泄など生体内での過程(薬物動態)において効力を発揮しますが、接種後の血中濃度、組織中濃度、持続時間、残留性などは畜種や薬剤によって全く異なります。そのため、測定された抗菌力(MIC 値)のみで薬剤の良し悪しを横並びで判断することはできないという点は気を付けなければなりません。

薬物動態学を Pharmacokinetics (PK)、MIC など薬の効力の分野である薬力学を Pharmacodynamics (PD)といますが、治療における抗菌剤の効果の予測や投与量、投与間隔の決定などには、この両者をあわせたPD/PKパラメーターを使用するのが一般的です。

今回は MIC と薬剤感受性試験についてご説明しましたが、また機会がありましたら、PK/PDパラメーターについてもご紹介します。

参考資料:

- [1] 農林水産省 経営局:家畜共済における抗菌性物質の使用指針(H26.11)
- [2] 日本化学療法学会雑誌 VOL. 64 NO. 2:抗菌薬の PK/PD ガイドライン (2016.3)
- [3] 池端敬太:臨床獣医 牛呼吸器疾患の抗菌薬療法:(2017.9)
- [4] 農林水産省:牛呼吸器病(BRDC)における抗菌剤治療ガイドブック 改訂第2版(H29)