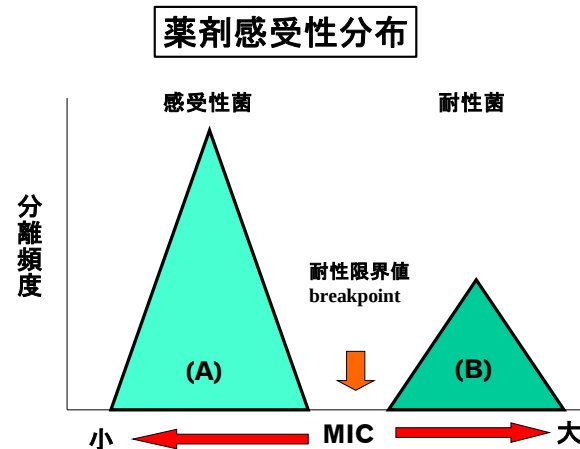


# 項目

- 薬剤耐性(AMR)対策アクションプランについて
- **耐性菌の基礎知識**
- 薬剤耐性モニタリング(JVARM)の成績
- コリスチン耐性について
- 薬剤耐性菌のリスク分析
- 動物用医薬品の慎重使用について

# 薬剤耐性菌-薬剤存在下で発育する細菌-

- 薬剤耐性:試験管内で細菌の発育を阻止できない現象
- 相対的なもの
  - 耐性限界値(ブレイクポイント)より最小発育阻止濃度(MIC)が高い
  - 濃度を上げれば死滅する



## 【耐性限界値(ブレイクポイント)の設定方法】

### –微生物学的ブレイクポイント

MIC (Minimum Inhibitory Concentration) が二峰性を示した場合の中間値

### –臨床的ブレイクポイント

患者に抗菌剤を投与して臨床的に治療効果が期待できる境界点

### \*CLSIのブレイクポイント

CLSIが定めたブレイクポイントで国際的に多く利用されている。細菌の実測MICと抗菌剤の血中濃度から感性(S)、中間(I)、耐性(R)に分類。



# 薬剤感受性試験の方法

## 拡散法

**ディスク法**: 一定濃度の薬剤が含まれたディスクを使用し、阻止円の大きさで判定する。

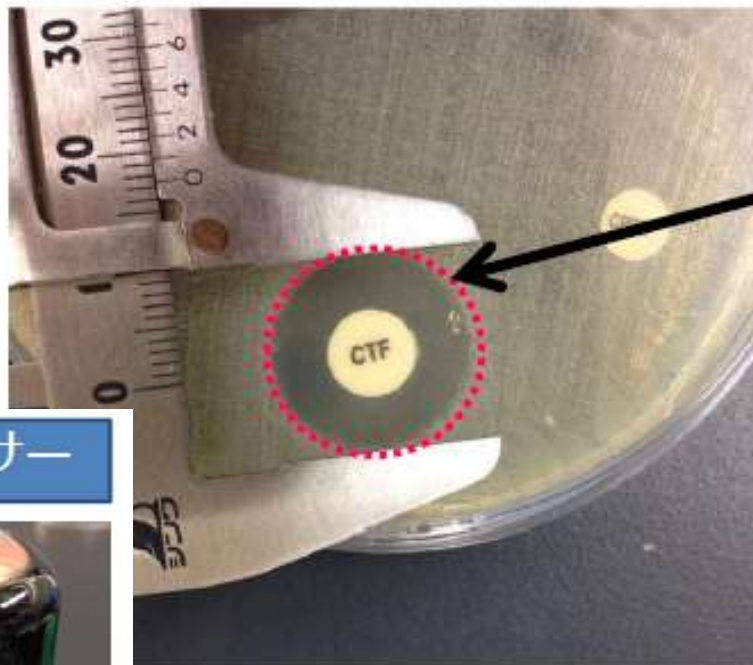
**濃度勾配ストリップ** (E-test) : 濃度段階のついたスティックを使用し、阻止帯のエンドポイント(MIC)を測定する。

## 希釈法 (定量)

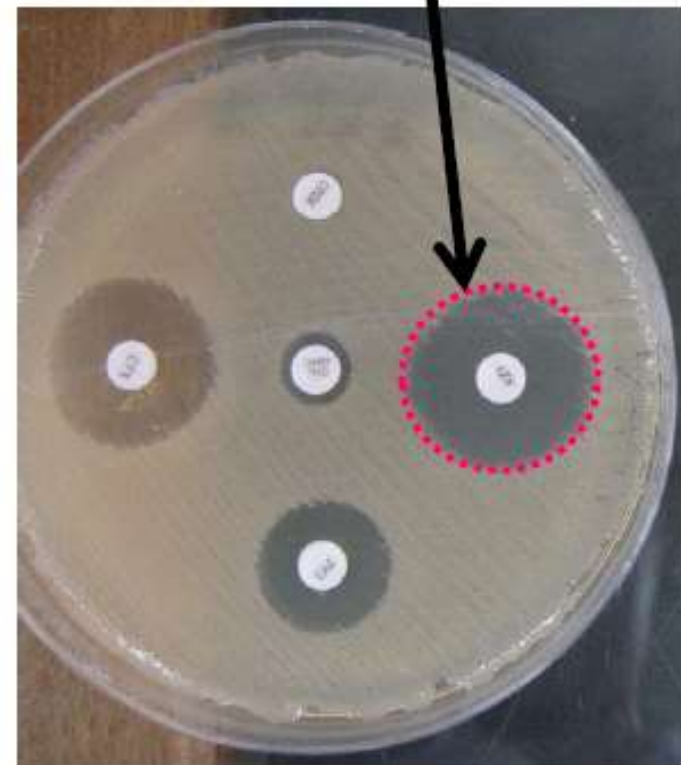
**寒天平板希釈法**: 薬剤の濃度段階をつけた寒天平板を使用してMICを測定する。

**微量液体希釈法**: 薬剤の濃度段階をつけた液体培地を入れた96ウエルマイクロプレートを使用してMICを測定する。

ディスペンサー



阻止円



Disk法



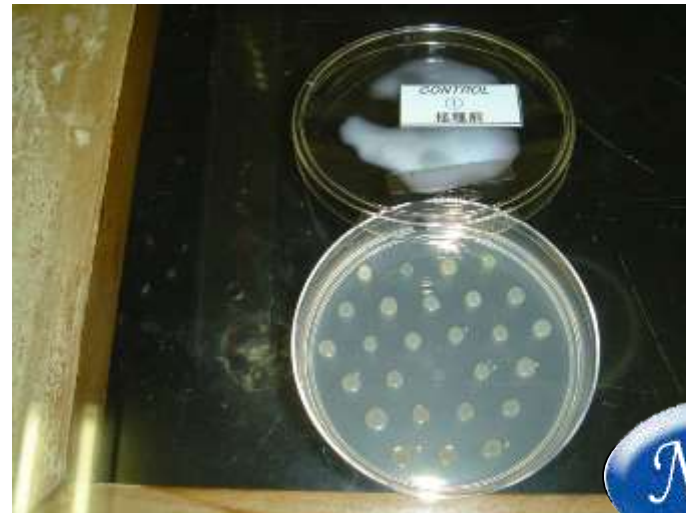
# E-test

最小発育阻止濃度  
(MIC)

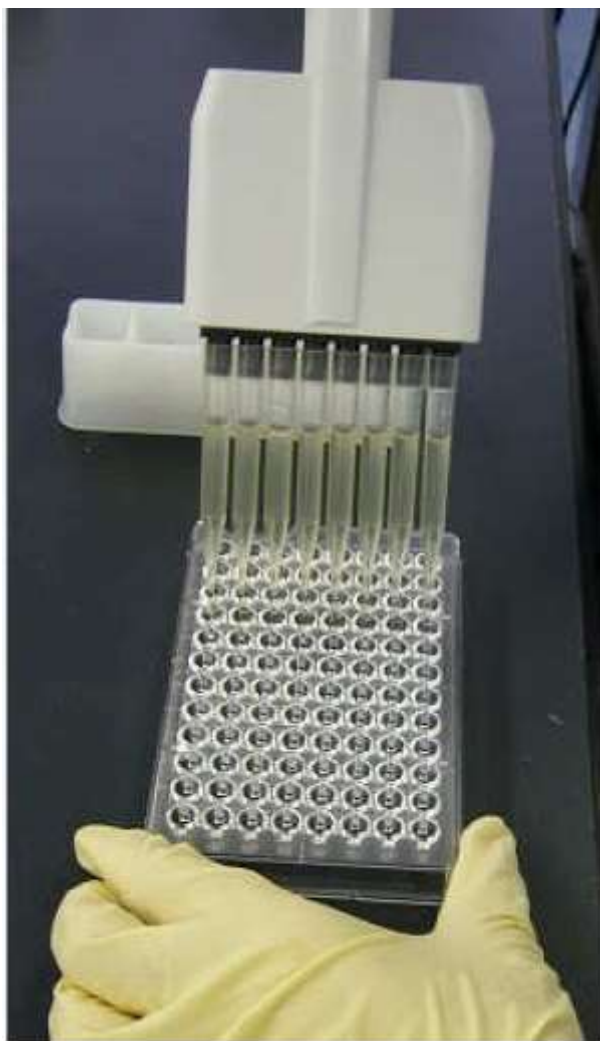
0.19  $\mu\text{g/ml}$



# 寒天平板希釈法



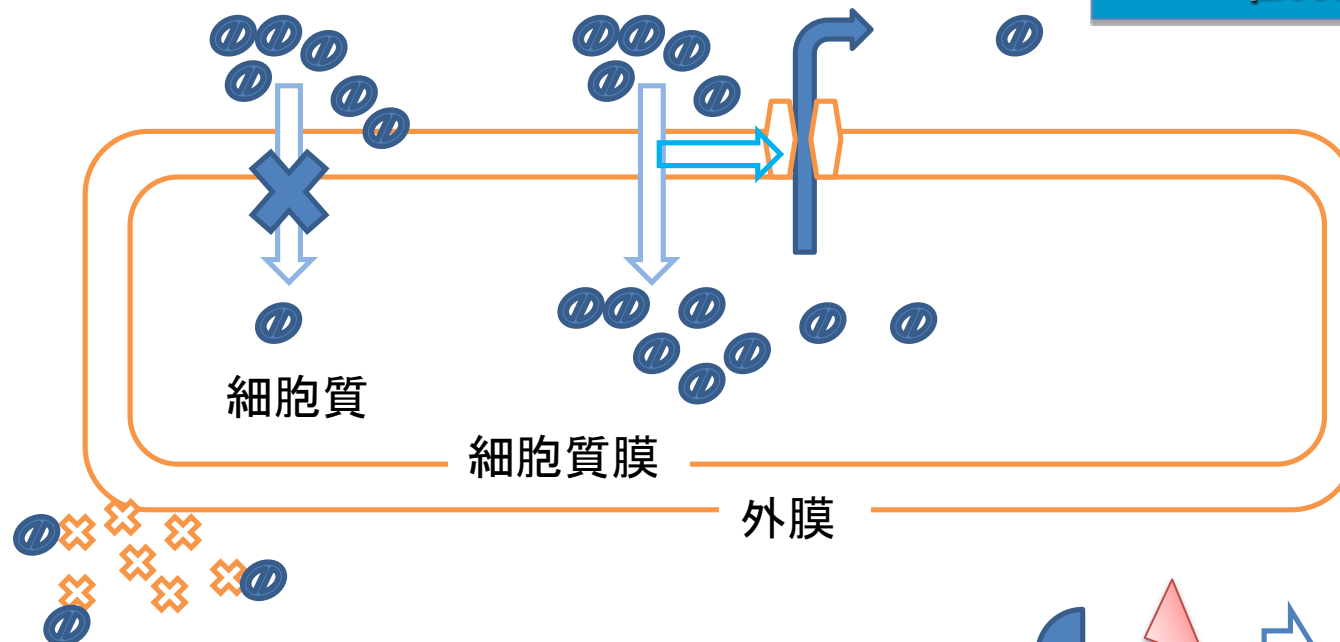
# 微量液体稀释法



# 細菌の抗菌性物質に対する耐性機構

## 3. 透過性の低下

抗菌剤(異物)



## 1. 抗菌薬の不活化

$\beta$ -ラクタム、アミノグリコシド

## 4. 抗菌薬の排出 (Efflux機構)

## 2. 作用点の変異

キノロン、マクロライド



# 耐性機構の例(キノロン)

## 【キノロンの作用機序】

細菌の増殖に不可欠なDNAの複製に関係する**DNAジャイレース**と**トポイソメラーゼIV**に作用して、殺菌的に働く。

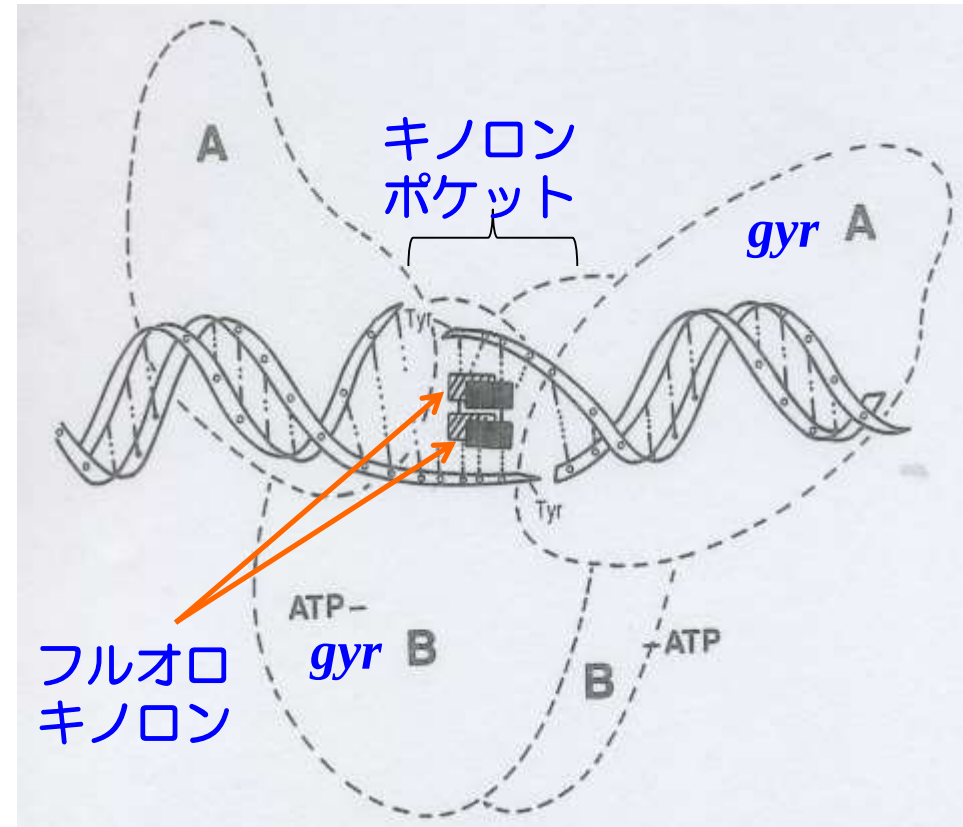


染色体が変異して結合部位の形が変わるとフルオロキノロンが結合できなくなる(耐性)。

(DNAジャイレース・トポイソメラーゼIVのキノロンポケットの立体構造に  
関与する部位の染色体遺伝子  
が変異)

\*「プラスミド性」の耐性遺伝子  
(*qnr*)が1998年に報告。*Qnr*タンパク質は、前述のキノロンの結合を  
何らかの形でブロックすると考えられている。

## 【DNAジャイレース】



(Shen *et. al.* 1989を改変)

平井ら キノロン系薬剤の作用機序と  
耐性機構研究の歴史 日本化学療法  
学会雑誌 2005 p349-356より



# キノロン耐性のホットスポット(大腸菌; GyrAの例)

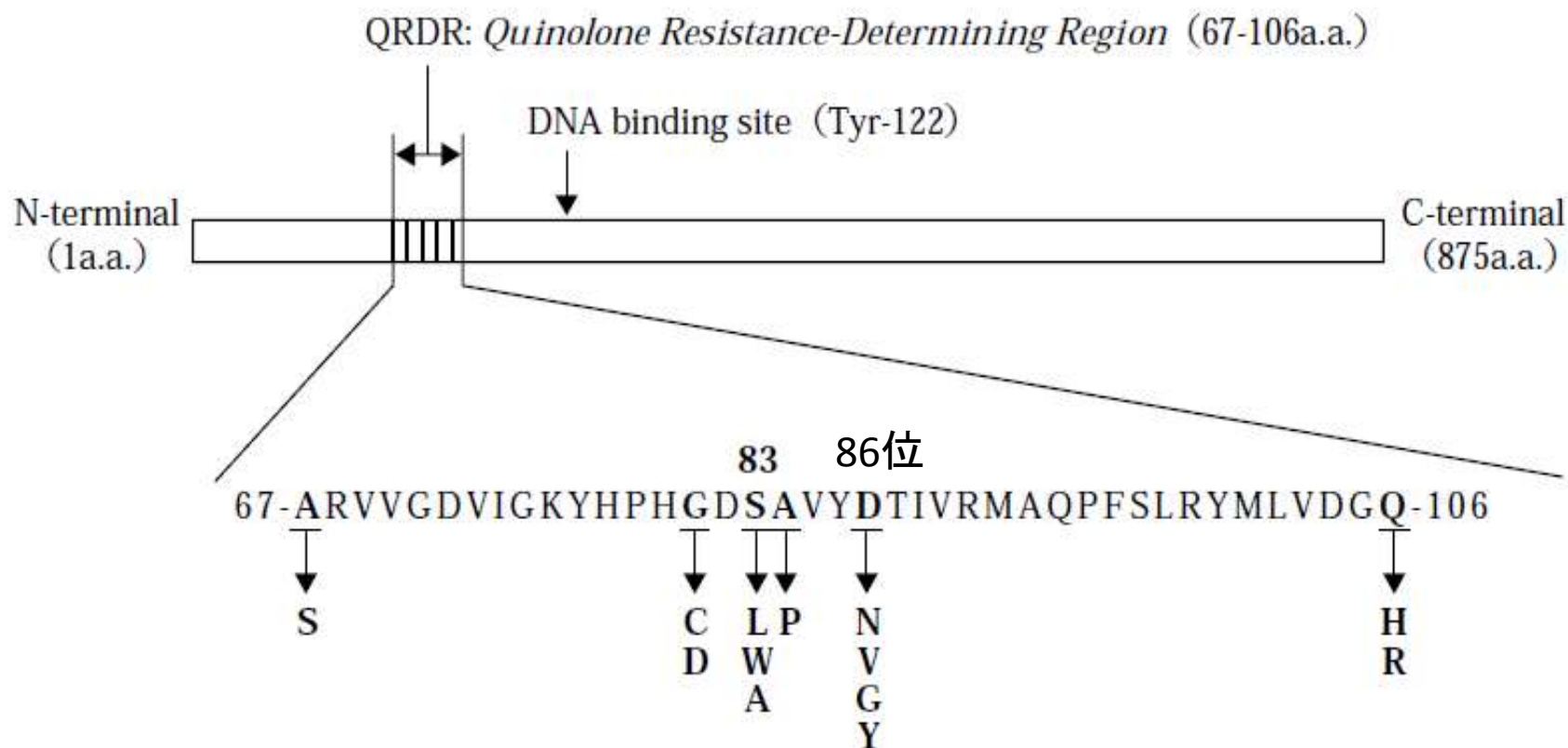


Fig. 2. Schematic representation of *E. coli* GyrA amino acid sequences with mutations associated with quinolone resistance.

# 薬剤耐性菌はどのように出現するか

