

投与間隔の延長により colistin 投与後の 無呼吸発作が消失した 1 例

中村 誓子¹⁾・浜田 幸宏¹⁾・海老原文哉¹⁾・丸山 拓実¹⁾・木村 利美¹⁾・菊池 賢²⁾

¹⁾ 東京女子医科大学病院薬剤部*

²⁾ 同 感染症科

受付日：2021 年 8 月 4 日 受理日：2021 年 10 月 15 日

症例は 86 歳女性。多剤耐性緑膿菌による複雑性腎盂腎炎に対し、colistin (CL) 1 回 66 mg (1.5 mg/kg) を 36 時間ごと、aztreonam 1 回 2 g を 12 時間ごとの投与を行ったところ治療開始 3 日目に複数回の無呼吸発作がみられた。CL による神経毒性を疑ったが、感受性が確認できている他の治療選択肢がないため投与間隔を 48 時間に延長し投与を継続した。治療開始 5 日目から無呼吸は認めず、治療開始 4, 6, 11 日目の尿培養で陰性化を確認したため、13 日目で投与終了とした。

CL による神経毒性は、用量依存性であるといわれている。現在の承認用量が過去に使用されていたよりも少なく設定されていることや、腎不全による調整がされるようになったことから、近年ではほとんど報告はない。本症例では、添付文書用量に基づいた十分な減量を行い、投与開始後の急性腎障害も認めなかったにもかかわらず無呼吸発作が出現した。これに対し、CL 投与間隔を延長し投与することで無呼吸を改善し、臨床および細菌学的効果をもたらした。

Key words: colistin, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, apnea

はじめに

Colistin (CL) はポリペプチド系の抗菌薬であり、1960 年代から 1970 年代にかけて国内でもグラム陰性桿菌感染症の治療に用いられた。しかしながら、腎機能障害や神経毒性の頻度が高いこと、 β -ラクタムやアミノグリコシド等安全性が高く有効な抗菌薬が新たに開発されたこともあり、2004 年に注射剤は国内市場から姿を消し、経口剤および外用剤のみ上市されていた¹⁾。しかし、海外では継続して臨床使用がなされており、特に昨今では他の抗菌薬で効果の期待できない多剤耐性グラム陰性桿菌感染症治療薬等として、臨床使用されてきた¹⁾。国内では、未承認薬として、個人輸入で入手し使用されるような症例もあったが、このような使用に際しては、経済的な問題に加え、適正な使用法の情報不足、耐性

化あるいは安全性の保証等多くの問題が生じる可能性が危惧されてきた。第 3 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(2010 年 4 月 27 日開催)において、日本化学療法学会から提出された要望が支持され、2015 年 3 月 26 日に「コリスチンに感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属 ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る」の効能・効果にて製造販売が承認された¹⁾。

承認に際して、CL による神経毒性は、重要な特定されタスクとして指定されている。神経毒性については、1970 年代に実施された臨床試験では、本薬の用量は現在の推奨用量より高く (1.1~17 mg/kg/日)、投与量は腎不全時においても調節されていなかったこと、腎機能障害の発現後も投与が中止されなかったことが原因と考えられている²⁾。

*東京都新宿区河田町 8-1

しかし、今回、多剤耐性緑膿菌 (MDRP) による尿路感染症に対して CL の投与を行ったところ、腎機能に応じた承認用量設定にもかかわらず、無呼吸発作を呈した症例を経験したため文献的考察を加えて報告する。

1. 症例

患者：86 歳，女性。

主訴：発熱。

既往歴：右総腸骨動脈瘤破裂術後，筋拘縮，蘇生後脳症，慢性腎不全 (CKD grade 4)，心房細動。

アレルギー歴：teicoplanin (TEIC) (薬疹の疑い)，ランソプラゾール (肝酵素上昇)。

現病歴：20XX 年 10 月中旬に右総腸骨動脈瘤破裂で緊急搬送され，上下殿動脈塞栓 + 総腸骨一外腸骨ステントグラフト術を施行した。術後合併症に対して，2 度の開腹術 (減圧，止血 + 血腫除去術) を施行した。

術後 7 日目に血液培養，創部培養より *Pseudomonas aeruginosa* が検出され手術部位感染疑いで tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) を 14 日間投与した。その後，喀痰より ESBL 産生 *Klebsiella oxytoca* が検出され人工呼吸器関連肺炎疑いで meropenem (MEPM) を計 6 週間投与した。術後 28 日目には，血液培養より *Candida albicans*，CV カテーテル先から *C. albicans*，*Stenotrophomonas maltophilia*，喀痰から *S. maltophilia* が検出され，カテーテル関連血流感染，人工呼吸器関連肺炎悪化と診断し，liposomal amphotericin B (L-AMB) 3 週間，levofloxacin (LVFX) を 8 週間投与した。その後も尿培養から ESBL 産生 *Escherichia coli*，*K. oxytoca* が検出され，繰り返す複雑性腎盂腎炎に対し，MEPM，LVFX を適宜投与していた。

翌年 8 月，複雑性腎盂腎炎に対して MEPM の投与を開始した。経過中に好酸球増多を伴う薬疹があり，cefmetazole (CMZ) へ変更し 9 月下旬まで投与したが，10 月上旬に再度，腎盂腎炎を疑う所見あり。直近 2 回のカテーテル尿培養よりメタロ β -ラクタマーゼ産生 MDRP (PCR-direct sequence により IMP-7 保有株と判明) が検出されていたことから，感受性結果から CL と aztreonam (AZT) を投与する方針となった。

治療開始時現症：身長 155 cm，体重 44 kg，体温 38.0°C，血圧 120/90 mmHg，脈拍 70/分，SpO₂

97%。

治療開始時検査所見：白血球 17,380/ μ L，好中球 69%，AST 59 U/L，ALT 50 U/L，血清クレアチニン値 1.90 mg/dL，eGFR 19.8 mL/min/1.73 m²，CRP 1.04 mg/dL。

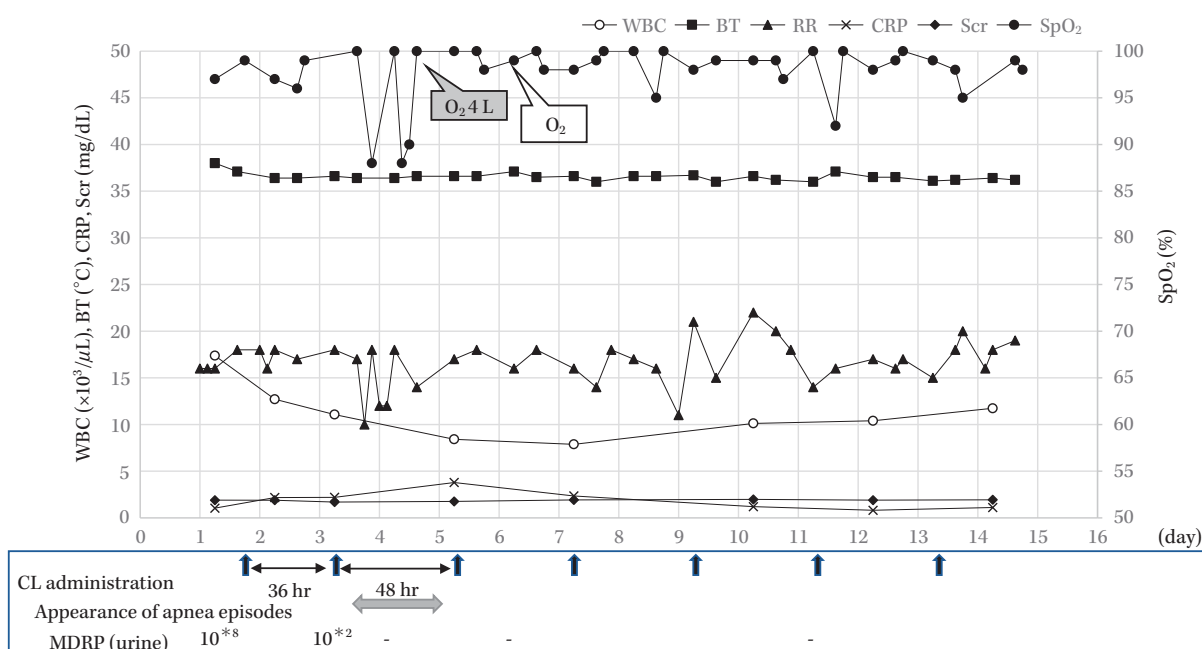
治療開始時併用薬：大建中湯エキス 7.5 g/day，酪酸菌 3 g/day，塩化ナトリウム 2 g/day，エピナスチン塩酸塩 20 mg/day，d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 2 mg/day，クエチアピンフマル酸塩 75 mg/day，ラメルテオン 8 mg/day，ファモチジン 10 mg/day，ワルファリンカリウム 0.5 mg/day。

MIC 結果 (mg/L)：MicroScan Walkaway System (Beckman Coulter Japan, Tokyo, Japan)：PIPC >64；R，ceftazidime >16；R，cefepime >16；R，imipenem >8；R，MEPM >8；R，doripenem >8；R，AZT >16；R，TAZ/PIPC >64/4；R，gentamicin >8；R，tobramycin >8；R，amikacin >32；R，arbekacin >8，LVFX >4；R，ciprofloxacin >2；R，colistin <1；S。

なお，追加で実施した E-test の結果は，AZT：32，rifampicin >32，CL：3，polymyxin B：2であった。

治療開始後経過：治療開始後の経過を Fig. 1 に示す。尿道留置カテーテルの交換後，抗菌薬適正使用支援チーム介入のもと，CL および AZT が投与開始となった。用法用量は，推定クレアチニンクリアランス 14.9 mL/min (Cockcroft-Gault 式より算出) より，CL 1 回 66 mg (1.5 mg/kg) を 36 時間ごと，AZT 1 回 2 g を 12 時間ごととした。

投与開始後，発熱はなく，全身状態は安定していたが，看護師より，少なくとも治療開始 3 日目の 21 時，3 時，7 時に 5～10 秒の無呼吸と SpO₂ の低下がみられるとの報告があった。新規に開始した薬剤は，CL と AZT のみであること，CL の医薬品リスク管理計画書では，神経毒性が重要な特定されたりリスクとされていること，最終的に CL 投与中は AZT を併用しており減量等の変更はしていないことから CL の有害事象を疑った。添付文書では「神経系障害として呼吸窮迫，無呼吸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと」との記載がある。しかしながら当院ではルーチンでチェッカーボードの確認はしておらず，感受性が確認でき



WBC: white blood cell count; BT: body temperature; RR: respiratory rate; CRP: serum C-reactive protein; Scr: serum creatinine; CL: colistin; MDRP: multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

Fig. 1. Clinical course following administration of colistin.

ている他の選択肢がないため、CLの投与間隔を48時間ごとに変更し、呼吸抑制に十分注意をしつつ投与しながら、代替案としてTAZ/ceftolozaneの感受性も並行して確認するよう検討した。

CL治療開始3、4日目では、SpO₂ 88%となり酸素投与が必要となることもあったが、その後はSpO₂の低下がみられることはなく、治療開始5日目からは無呼吸も認めなかった。治療開始4、6、11日目の尿培養で陰性化を確認したため、治療開始13日目で投与終了し、有害事象報告を行った。その後も新たな感染兆候は認めず、治療終了後34日目に療養病院へ転院した。

II. 考察

CLは、カルシウムとマグネシウムの架橋により安定化されている脂質二重膜から成る外膜および内膜を有するグラム陰性桿菌に接近し、CLのポリカチオン性ペプチド環が菌に結合し、カルシウムとマグネシウムの架橋構造を崩壊させる。その後CLの側鎖脂肪酸も菌の外膜のリポ多糖体と相互作用し、外膜内部に入り込み、細胞膜の透過性を上昇させることにより細胞の内容物を漏洩させ、細胞死をもたらす³⁾。2006年に報告されたポリミキシンによる毒性に関するシステマティックレビュー⁴⁾では、神経

毒性のメカニズムとして、脂質含量の多い神経細胞とポリミキシンの相互作用が直接関連しており、加えて、神経筋接合部において、シナプス間隙へのアセチルコリン放出およびシナプス後膜のアセチルコリン感受性を低下させ、また神経毒性は用量依存性であると考えられていることが述べられている。リスクファクターとしては、低酸素症、筋弛緩薬・麻薬・鎮静薬・麻酔薬・コルチコステロイドの併用、腎不全、筋無力症を挙げている。

用法・用量が本邦の承認内容に近く、多剤耐性グラム陰性桿菌患者を対象とした海外臨床試験のうち、6試験を合算した各事象の発現割合は、腎機能障害21% (53/248例)、神経系障害2% (6/276例)であり、無呼吸は報告されていない⁵⁻¹¹⁾。また市販後使用成績調査の中間解析結果では、安全性解析対象症例216例において、「神経毒性」に関連する副作用は6例12件報告され、発現率は2.78% (6/216例)であった。内訳は「浮動性めまい」、「錯感覚」および「耳鳴り」各2例、「運動失調」、「構語障害」、「神経毒性」および「傾眠」各1例であり、発現時期(中央値)は本剤投与開始2日後であった。転帰は、回復または軽快83.33% (5/6例)、不明16.67% (1/6例)であった。国内において市販後に重篤な神経毒

Table 1. Summary of reported case of colistin-induced apnea

Report	Age	Gender	Renal function	Dose	Duration of onset	Blood concentration	Medical history	Hypocalcemia	Concomitant neurotoxic drugs
Fernández et al. (2013)	75	Male	CLcr: 90 mL/min	3.5 mg/kg/day	36 hr	N/A	Colorectal cancer, arterial hypertension, dyslipidemia	Yes	N/A
Honore et al. (2013)	51	Male	CLcr: 41.3 mL/min	3.75 mg/kg/day	17 days	8.06 µg/mL	Insulin-dependent diabetes mellitus, crush trauma of the right foot	N/A	Anesthetic agent
Spapen et al. (2011)									
Shrestha et al. (2014)	31	Female	Scr: 0.9 → 2.2 mg/dL	400 mg/day	3 days	N/A	Spina bifida, paraplegia, hydrocephalus status post ventriculoperitoneal shunt, osteomyelitis of the left hip status post left leg amputation, chronic sacral decubitus ulcer	N/A	No
Wadia et al. (2014)	51	Male	Scr: 0.7 → 1.73 mg/dL	550 mg/day	8 days	N/A	Diabetes, paraplegia	N/A	N/A
Myint et al. (2016)	57	Male	CLcr: 110 mL/min	3 mg/kg/day	6 weeks	N/A	Diabetes mellitus, atrial fibrillation, degenerative joint disease	No	Tizanidine
Our report	86	Female	CLcr: 14.9 mL/min	1.5 mg/kg q36hr	3 days	N/A	Rupture of the right common iliac artery aneurysm, postresuscitation encephalopathy, muscle contracture, renal failure, atrial fibrillation	N/A	No

CLcr: creatinine clearance; Scr: serum creatinine; CL: colistin; N/A: not applicable

性は報告されていない¹²⁾。

一方で、海外において報告のある無呼吸 (apnea) の文献を Table 1 にまとめたが、これらの症例報告では、投与中の急な腎機能低下や、低カルシウム血症、筋弛緩作用薬の併用が無呼吸の発症につながったと考察されている¹³⁻¹⁸⁾。

本症例では、添付文書用量に基づいた十分な減量を行い、投与開始後の急激な腎機能低下も認めなかった。血清カルシウム値の測定は行っていなかったが、栄養は経管栄養で適切に管理していた。また、神経筋遮断薬あるいは神経系に作用する類似の他剤の併用もしていなかった。

また本症例は筋拘縮による下肢の運動障害があり、他の報告における病歴の対麻痺や ICU 入室と共通する点としても注目した。脊髄損傷、脳卒中、熱傷や多発性硬化症、ギランバレー症候群等の神経筋疾患での長期間にわたる臥床や不動化に伴い、ニコチン受容体の up-regulation が起こる結果、ロクロニウムの感受性が減弱すること、また、神経筋疾患で

筋萎縮が著しい場合や筋ジストロフィーの患者では、臨床的にロクロニウムの作用が増強する場合もあることが知られている¹⁹⁾。このようなニコチン受容体の up-regulation あるいは down-regulation が起こった結果、CL の神経毒性が出現した可能性があると考えられた。本症例では CL の血中濃度を測定しておらず、このような代替療法が困難な症例ではより低用量で治療を行う可能性も考える必要がある。他方で、症状は異なるものの CL 投与開始 2 日後より味覚障害が出現し、8 日間の投与終了後には改善した症例を経験していた²⁰⁾。市販後使用成績調査からも CL による神経毒性は、早期に発症し、治療終了後は可逆的で良好な経過をたどると考えられた。加えて CL の有効性に関する PK/PD 関連パラメータは、AUC/MIC および Cmax/MIC と濃度依存型の薬剤である。一方で腎障害・神経障害発現のリスクファクターは、総投与量、投与期間、1 日投与量が関連していると考えられている³⁾。CL による呼吸窮迫、無呼吸等が認められた場合にはただちに投

与を中止することが推奨されており，血液透析やカルシウム製剤の投与，エドロホニウムの投与が検討されているが明確なものはない。

以上のことから，本症例では，他剤への変更も検討する間，定まった減量基準がない中で，尿路感染症の再燃，CL耐性を懸念し，モニタリング下で有効性の観点からCmax/MICを指標とした1回量は1.5 mg/kgのままとし，安全性の観点から，腎機能に大きな変動はなかったため投与間隔を延長し，AUCすなわち1日投与量を減量し投与を継続することとした。その結果，無呼吸が消失し投与を継続，治癒することができた。全身状態が比較的安定していたことも功を奏したと考えられるが，他の選択肢がない多剤耐性陰性桿菌治療において，重要な知見となったと考えられる。

今回，われわれはCLによる無呼吸を経験した。これまでは限られた症例でのみ使用されていたが，医療の進歩に伴い高齢者，重症患者等，易感染宿主が増加しているなか，致死的な副作用である神経毒性には十分に注意を払う必要があるとともに，このような症例について血中濃度を含めたデータ集積を行っていく必要があると考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) グラクソ・スミスクライン：オールドレブ点滴静注用150mg インタビューフォーム（2019年3月改訂（第5版））
- 2) 医薬食品局審査管理課：オールドレブ点滴静注用150mg 審議結果報告書（平成27年3月10日）
- 3) 日本化学療法学会 コリスチンの適正使用に関する指針作成委員会：コリスチンの適正使用に関する指針。日化療会誌 2012; 60: 446-68
- 4) Falagas M E, Kasiakou S K: Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. Crit Care 2006; 10: R27
- 5) グラクソ・スミスクライン：オールドレブ点滴静注用150mg 添付文書（2017年12月改訂（第3版））
- 6) Levin A S, Barone A A, Penço J, Santos M V, Marinho I S, Arruda E A, et al: Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 1999; 28: 1008-11
- 7) Linden P K, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer D J, Paterson D: Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2003; 37: e154-60
- 8) Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez F J, Barrero-Almodóvar A E, García-Garmendia J L, Bernabeu-Wittel I M, et al: Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis 2003; 36: 1111-8
- 9) Kallel H, Bahloul M, Hergafi L, Akrouf M, Ketata W, Chelly H, et al: Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 366-9
- 10) Hachem R Y, Chemaly R F, Ahmar C A, Jiang Y, Boktour M R, Rjaili G A, et al: Colistin is effective in treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cancer patients. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 1905-11
- 11) Cheng C Y, Sheng W H, Wang J T, Chen Y C, Chang S C: Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Int J Antimicrob Agents 2010; 35: 297-300
- 12) グラクソ・スミスクライン：オールドレブ点滴静注用150mg 使用成績調査 中間報告（第2回）（2018年9月）
- 13) Fernández A B, Pérez M, Soto L: Sudden respiratory muscle paralysis and apnea in a patient infected with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* treated with intravenous colistin. Int J Infect Dis 2013; 17: e357
- 14) Honore P M, Jacobs R, Lochy S, De Waele E, Van Gorp V, De Regt J, et al: Acute respiratory muscle weakness and apnea in a critically ill patient induced by colistin neurotoxicity: key potential role of hemoadsorption elimination during continuous venovenous hemofiltration. Int J Nephrol Renovasc Dis 2013; 6: 107-11
- 15) Spapen H D, Honore P M, Gregoire N, Gobin P, de Regt J, Martens G A, et al: Convulsions and apnoea in a patient infected with New Delhi metallo-β-lactamase-1 *Escherichia coli* treated with colistin. J Infect 2011; 63: 468-70
- 16) Shrestha A, Soriano S M, Song M, Chihara S: Intravenous colistin-induced acute respiratory failure: A case report and a review of literature. Int J Crit Illn Inj Sci 2014; 4: 266-70
- 17) Wadia S, Tran B: Colistin-mediated neurotoxicity. BMJ Case Rep 2014; 2014: bcr2014205332
- 18) Myint T, Evans M E, Burgess D R, Greenberg R N: Respiratory Muscle Paralysis Associated With Colistin, Polymyxin B, and Muscle Relaxants Drugs: A Case Report. J Investig Med High Impact Case Rep 2016; 1-4
- 19) 日本麻酔科学会：麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版 VI 筋弛緩薬・拮抗薬 [cited 2021 Jun 15] https://anesth.or.jp/files/pdf/muscle_relaxant_antagonist_20190905.pdf
- 20) Hamada Y, Hirai J, Suematsu H, Yamagishi Y, Nicolau D P, Mikamo H: Clinical experience

with colistin in 9 Japanese patients with infection due to multi-drug resistance pathogens. *Jpn J Antibiot* 2016; 69: 319-26

A case of apnea after administration of colistin that disappeared by prolonging the administration interval

Seiko Nakamura¹⁾, Yukihiro Hamada¹⁾, Fumiya Ebihara¹⁾,
Takumi Maruyama¹⁾, Toshimi Kimura¹⁾ and Ken Kikuchi²⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Tokyo Women's Medical University Hospital, 8-1 Kawada, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University Hospital

The patient was an 86-year-old woman who was receiving colistin (CL) 66 mg (1.5 mg/kg) every 36 hours and aztreonam 2 g every 12 hours for complicated pyelonephritis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. The patient began to exhibit multiple apnea episodes 3 days after the start of CL administration. Even though the apnea episodes were suspected as a manifestation of CL neurotoxicity the CL administration was continued, as there was no other therapeutic option, with extension of the dosing interval to 48 hours from 36 hours. Five days after this change in the dosing schedule, the apnea episodes disappeared. As urine cultures on days 4, 6 and 11 of treatment were negative, the CL administration was discontinued on day 13.

CL neurotoxicity is considered as being dose-dependent. Few reports of CL neurotoxicity have been published in recent years, because currently approved doses are lower than those used previously and have to be adjusted for renal function impairment. In our patient reported here, the dosage was reduced based on the instructions in the package insert for the drug in Japan. The patient manifested apnea despite showing no evidence of acute kidney injury prior to the start of CL administration. Extension of the CL dosing interval improved the apnea in our case, without compromising the clinical and bacteriological effects of the drug.