

【ガイドライン】

公益社団法人 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

近年、わが国でもアシネトバクター属菌や緑膿菌などの多剤耐性グラム陰性桿菌による院内感染症の発生が社会的な話題となり、その治療薬の一つとして諸外国では一般に使用されているコリスチンのわが国における再承認を求め声が高まっています。一部の医療施設では個人輸入によるコリスチンの備蓄を行い、緊急事態に備える動きもみられています。そのような状況を考え、日本化学療法学会ではコリスチンを必要性の高い未承認薬の一つとして、アンケートによる各施設での備蓄あるいは使用実態調査を行い、その必要性を訴えてまいりました。幸い、規制当局もこれに同調し、開発企業の公募を行った結果、グラクソ・スミスクライン株式会社がこれに呼応し、わが国での再開発は急ピッチに進み、当初 2010 年中にも申請、承認が予定されておりました。当局からは、これに合わせて安全性や耐性化の問題が懸念されることから、その安全な使用のための指針を学会で作成するよとの依頼があり、本指針を作成するべく委員会が立ち上げられ、2010 年 12 月より活動を開始しました。その過程において、諸事情から申請が遅れ、臨床応用には今しばらくの時間を要することが明らかになりました。しかし、この間にも現実には個人輸入などでコリスチンが使用される例があると考え、そのための指針として本指針の完成を急ぎました。コリスチンは永い使用経験があるものの古い薬であるために、現在では当然求められる PK-PD 解析や他剤との比較試験などの臨床的エビデンスが十分とはいえ、現在得られる可能な限りの情報を収集して作成しましたが、今後も継続して見直しや改定が必要と考えています。本指針は 2012 年春に完成し、日本化学療法学会の理事会の承認をいただき、引き続きコリスチンの使用経験をお持ちの諸先輩方にも個別にご意見とご指導をいただき、修正を加えました。ご指導をいただいた先生方には改めてお礼を申し上げます。さらに 4 月には学会のホームページ上でパブリックコメントを募集したのち、2012 年 4 月に完成としました。長崎で開催された第 60 回日本化学療法学会学術集会での委員会報告を経て、ここに委員会報告として誌上に公表するものです。

コリスチンの適正使用に関する指針作成委員会
委員長 二木芳人 (昭和大学医学部臨床感染症学講座)

コリスチンの適正使用に関する指針

目 次

I. はじめに	448
II. 作用機序, 抗菌活性および耐性	448
1. 作用機序	448
2. 抗菌活性	450
3. 耐性	450
4. 他系統の抗菌薬との併用効果	452
III. 用法・用量と PK-PD	453
1. 用法・用量	453
2. 代謝および排泄	454
3. 健康成人における血中動態	455
4. 敗血症患者における血中動態 (外国人データ)	456
5. 体内分布	456
6. PK-PD 関連パラメータ	456
IV. 安全性	457
1. 主な副作用	457
2. リスクファクター	458
3. 特殊集団への投与	458
1) 妊婦	458
2) 小児	458
4. 中止基準など	458
V. 適応となる感染症と治療時の留意点	459
1. 臨床: 血流感染症	459
1) 血流感染症への本剤の適応	459
2) 適正使用	459
3) 使用上の注意	459
2. 臨床: 呼吸器感染症	460
1) 呼吸器感染症への本剤の適応	460
2) 適正使用	461
3) 使用上の注意	461
3. 臨床: 尿路感染症	462
1) 尿路感染症への本剤の適応	462
2) 適正使用	462
3) 使用上の注意	462
4. 臨床: その他の感染症	462
1) その他の感染症への本剤の適応	462

コリスチンの適正使用に関する指針

I. はじめに

注射用コリスチンメタンサルホン酸（以下、コリスチン注射剤）は、かつてわが国でも臨床使用されていた抗菌薬だが、その後、他の抗菌薬の開発とともに安全性上の問題等もあったため、使用頻度が減少し現在は発売が中止されている。しかし海外では、現在でも多剤耐性菌などの治療薬として一般に臨床使用されている。わが国でも多剤耐性緑膿菌の治療薬として、いくつかの医療機関で個人輸入され、備蓄あるいは使用されてきた。ただ、未承認薬としての個別の使用に際しては、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など多くの問題が生じる可能性が危惧されてきた。そこで、日本化学療法学会ではコリスチン注射剤のわが国における再承認に向けて未承認薬検討委員会にコリスチン検討部会を立ち上げ、アンケート調査とその解析などの検討を続けていた。

今回、緑膿菌に加えてアシネトバクター属やNDM-1（ニューデリーメタロβ-ラクタマーゼ-1）産生菌などの多剤耐性菌の問題が生じたことを受け、厚生労働省の開発募集に応じてグラクソ・スミスクライン社がわが国におけるコリスチン注射剤の再開発を試み、申請の予定ではあるが、その承認には今しばらくの時間を要するものと思われる。日本化学療法学会は、規制当局からの要望もあって、その適正な使用法を、主に有効性、安全性さらには耐性化防止の観点から集約し、本指針にまとめて公表することとした。また、本指針は承認・発売までの間は、継続して個人輸入でコリスチン注射剤が使用される場合もありえるので、その際の適正使用の指針としても役立つものと思われる。

ただし、今回の再開発に際しては、第I相臨床試験は日本人ボランティアで実施されたが、日本人の感染症患者を対象とした臨床評価は行われておらず、海外文献や少数の臨床経験などから得られた情報をもとにまとめられている。

したがって、今後は本指針に準じて慎重な使用を心がけながら、わが国の感染症患者における臨床成績を集積していくことが大切である。

公益社団法人 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

委員長：二木芳人（昭和大学医学部臨床感染症学）

委員：館田一博（東邦大学医学部微生物・感染症学講座）

藤村 茂（東北薬科大学薬学部臨床感染症学）

堀 誠治（東京慈恵会医科大学感染制御部）

三嶋廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学）

柳原克紀（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野）

吉田耕一郎（近畿大学医学部附属病院安全管理部感染対策室）

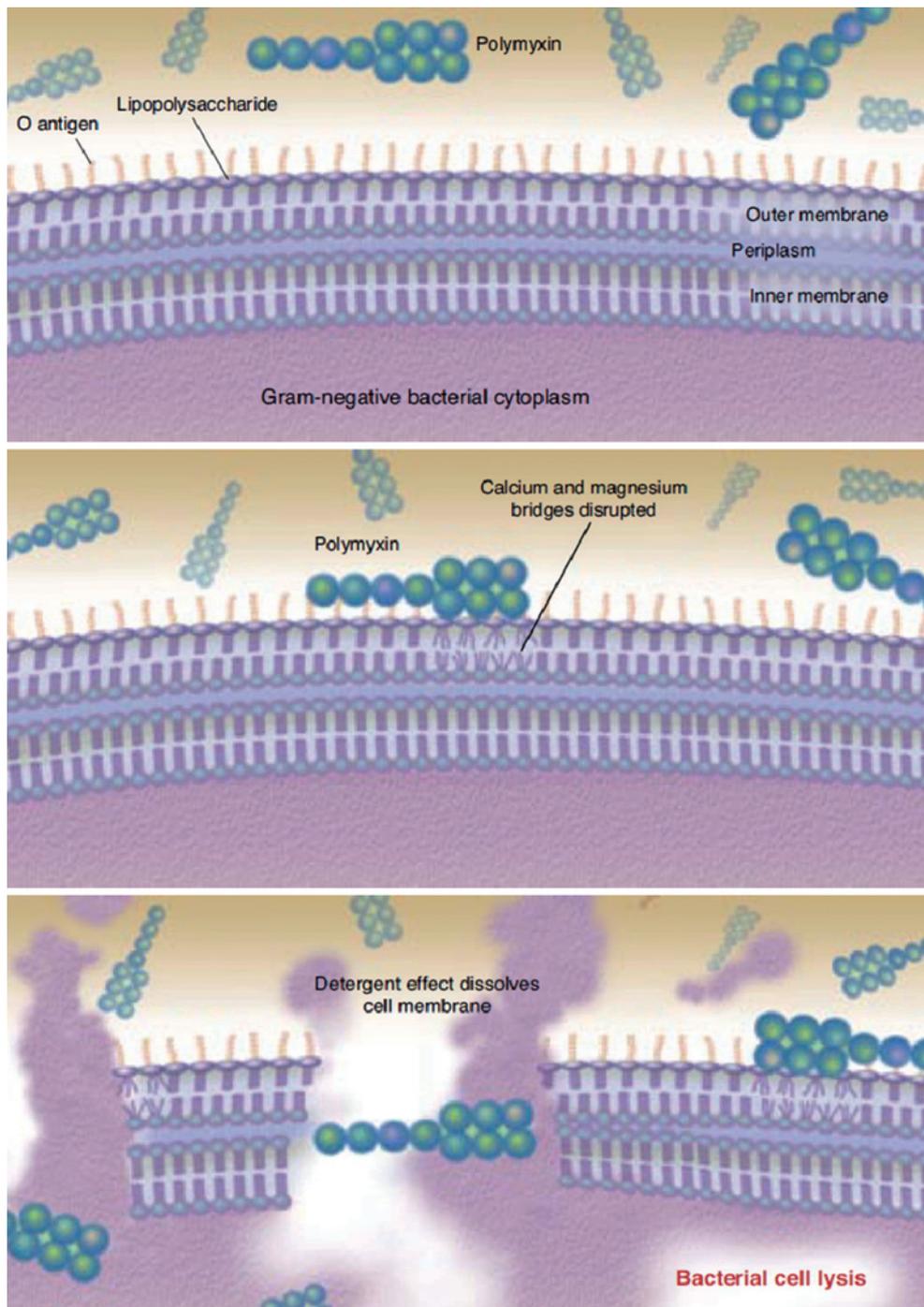
II. 作用機序、抗菌活性および耐性

Executive Summary

1. コリスチンはポリペプチド系の抗菌薬であり、細菌の外膜に結合することにより抗菌活性を発揮する。
2. 緑膿菌、アシネトバクター属、大腸菌、肺炎桿菌などに対しては殺菌的な抗菌作用を示すが、セラチア属、プロテウス属などに対しては無効である。
3. リポ多糖体（LPS）構造の変化によるコリスチン耐性株の増加が問題となっている。
4. アシネトバクター属において、コリスチンにヘテロ耐性を示すポピュレーションの存在が指摘されている。
5. 他系統の抗菌薬との併用による相乗効果が *in vitro* または *in vivo* 実験系で多数報告されている。

1. 作用機序

コリスチン、かつてのポリミキシンE製剤は、*Bacillus colistinus* から得られたサイクリックポリペプチド系の抗菌薬であり、1950年に小山らがその抗菌活性について報告したのが最初である¹⁾。本剤は強い陽性荷電と疎水性を示す抗菌薬であり、細菌の外膜に強く結合し、膜に存在するカルシウム・マグネシウムを置換することにより抗菌活性を発揮する²⁻⁴⁾。本剤の作用機序の模式図を図1に示す。本剤は、濃度依存的かつ強力な短時間殺菌作用が特徴であり、一部のグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を有する⁵⁻⁷⁾。コリスチンとポリミキシンBはアミノ酸1分子が異なるだけであり、基本的にその作用機序は同じと考えられている。これらポリペプチド系抗菌薬はグラム陰性菌が有するエン



©Taina Litwak 2007. Reproduced with permission.

図1. コリスチンの作用機序⁸⁾

(上) コリスチン (Polymyxin) が、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、グラム陰性菌に接近する。

(中) コリスチン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。コリスチンの側鎖脂肪酸も菌の外膜のリポ多糖体と相互作用する。

(下) コリスチンは外膜内部に入り込み、細胞膜の透過性を上昇させ、細胞の内容物を漏洩させ、細胞死をもたらす。

ドトキシシ (リポ多糖体, lipopolysaccharide [LPS]) との親和性も高く、LPS に結合しその作用を中和することが知られている。

表1. 各種細菌に対するコリスチンの抗菌効果

コリスチンの抗菌活性が期待できる細菌
・ 緑膿菌
・ アシネトバクター属
・ 大腸菌
・ シトロバクター属
・ エンテロバクター属
・ クレブシエラ属
コリスチンに自然耐性を示す細菌
・ グラム陽性菌
・ バークホルデリア属 (セバシア菌など)
・ ナイセリア属
・ プロテウス属
・ セラチア属
・ プロビデンシア属
・ 嫌気性菌

表2. コリスチンのブレイクポイント^{9,10)}

	菌種	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
		感性	中等度	耐性
CLSI	緑膿菌	≤ 2	4	≥ 8
	アシネトバクター属	≤ 2	—	≥ 4
EUCAST	緑膿菌	≤ 4	—	≥ 8
	アシネトバクター属	≤ 2	—	≥ 4
	腸内細菌科	≤ 2	—	≥ 4

2. 抗菌活性

一般にコリスチンは、緑膿菌、アシネトバクター属などのグラム陰性菌に対する抗菌薬として開発されたが、その他に、大腸菌、肺炎桿菌、シトロバクター属などに対しても強い抗菌活性を示す。しかし、バークホルデリア属 (セバシア菌を含む)、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属などに対する抗菌活性は基本的に期待できない(表1)。

コリスチンメタンスルホン酸は生体内でコリスチンに変換された後、抗菌活性を発揮する。

表2にコリスチンの代表的菌種に対するブレイクポイントを示す。米国のCLSI(Clinical and Laboratory Standards Institute)では、緑膿菌に対してはMIC (Minimum Inhibitory Concentration: 最小発育阻止濃度) で $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を感性、 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ を中等度耐性、 $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を耐性と定義している。一方、アシネトバクター属に対しては $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を感性、 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を耐性と定義している⁹⁾。また、EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)におけるコリスチンのブレイクポイントは、腸内細菌科とアシネトバクター属に対してはMICで $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を感性、 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を耐性、緑膿菌に対しては $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を感性、 $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を耐性と定義している¹⁰⁾。

図2には2007~2008年にカナダで分離された3,480株に対するコリスチンの抗菌活性に関する成績を示した¹¹⁾。緑膿菌では、1.1%が耐性、7.3%が中等度耐性を示している。同様に大腸菌、肺炎桿菌、アシネトバクター属の耐性率は、それぞれ0.6%、2.9%、6.5%と報告されている。一方、プロテウス属およびセラチア属では、ほとんどすべての株がMIC $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の耐性を示しており、その抗菌活性は認められない。最近になって、新しいメタロ β -ラクタマーゼであるNDM-1やKPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: 肺炎桿菌カルバペネマーゼ)を産生する菌の増加が報告され問題となっている^{12~14)}。大腸菌や肺炎桿菌にNDM-1産生やKPC産生がみられることが多いものの、基本的にこれらの耐性菌に対してもコリスチンは有効である。

わが国での臨床分離株に対するコリスチンの抗菌活性を検討した報告は限られている。金山らは、2007~2008年に分離された緑膿菌を対象にコリスチンの抗菌活性を検討した結果、血液分離された139株、その他の検体から分離された49株のうち、本剤に感受性を示さない株の割合は、それぞれ3.6%、2.9%であったと報告している¹⁵⁾。今後、コリスチンの臨床使用に伴い、どのように感受性が変化するのか、緑膿菌やアシネトバクター属を含め注意深く検討していく必要がある。

3. 耐性

近年、コリスチンに対する耐性菌の出現が問題となっている^{16~21)}。Koらは、韓国で分離された214株のアシネトバクター・バウマニの30.6%にコリスチン耐性がみられたと報告している¹⁷⁾。また、欧米でもコリスチンに対する耐性菌の増加傾向も報告されている^{20,21)}。

コリスチンに対する耐性メカニズムは、本剤の作用点である外膜やLPSの変異が重要である。特にLPSのリン脂質構造の修飾とコリスチン耐性の関与が報告されている。緑膿菌²²⁾、アシネトバクター属²³⁾、大腸菌^{24,25)}、サルモネラ属²⁶⁾、肺炎桿菌²⁷⁾などでは、そのLPSのLipid A構造の修飾による陰性荷電の減少がコリスチン耐性に関与している。

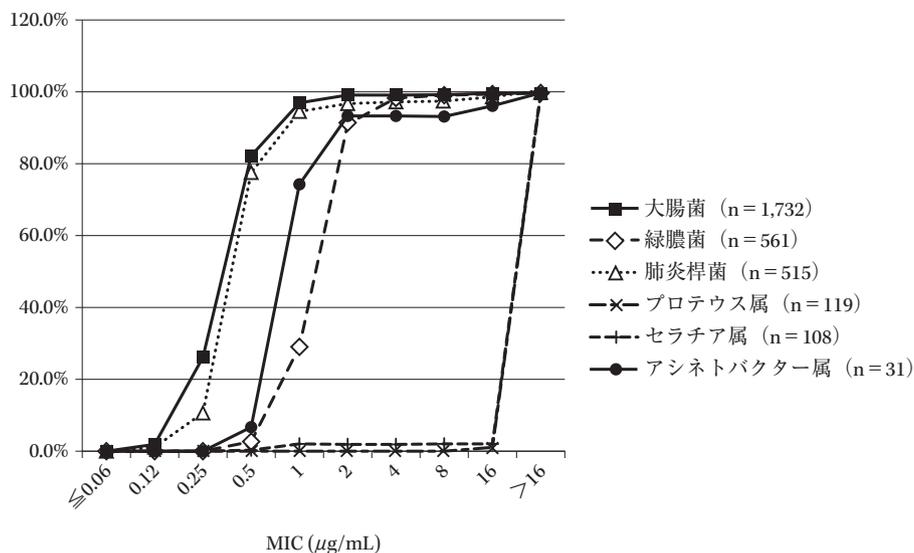


図2. 臨床分離株に対するコリスチンの抗菌活性¹¹⁾

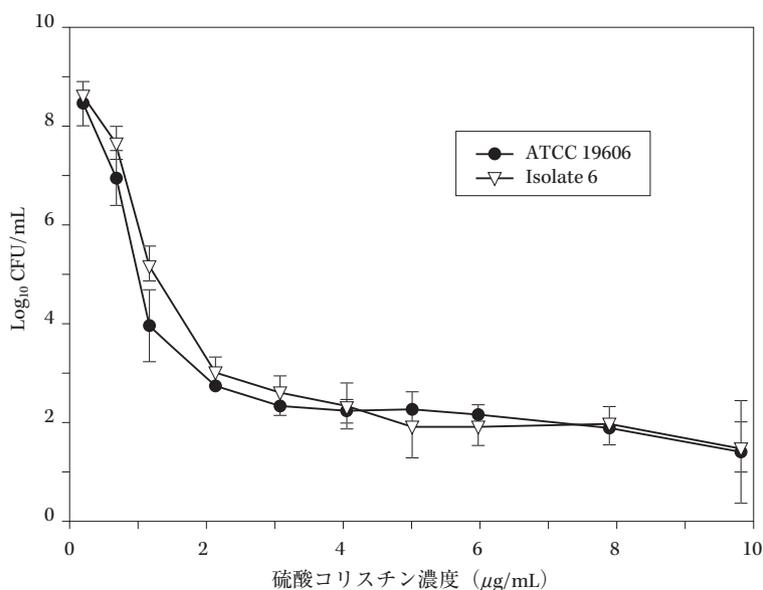


図3. コリスチンに対するアシネトバクター属のヘテロ耐性³⁰⁾

コリスチン 0.5 ~ 2 μg/mL を含む培地に発育するコロニー数は急激に減少するが、それ以上の濃度でも 10¹ ~ 10² CFU/mL の耐性コロニーが観察される。

最近になって、Moffatt らは、コリスチンに耐性を獲得したアシネトバクターでは、LPS の産生が完全に消失していることを報告している²³⁾。この知見は、コリスチン耐性アシネトバクター属について報告されているバイオフィーム形成能の低下²⁸⁾、病原性の低下²⁹⁾との関連からも興味深い。プロテウス属やバークホルデリア属は、もともと LPS 構造のリン脂質が修飾されており、これがコリスチン自然耐性の原因になっていると考えられている。

また、アシネトバクター属がコリスチンに対してヘテロ耐性を示す可能性が報告されている^{30~33)}。Li らは、コリスチン濃度 1~10 μg/mL のプレートを用いて耐性に関するポピュレーション解析を行っている³⁰⁾。その結果、菌数としては少ないものの 8~10 μg/mL のコリスチン濃度でも発育するコロニーが存在すること、そのコロニーを用いた感受性検査でコリスチン高度耐性が確認されること、などを報告している(図3)。また、興味深いことに、コリスチン耐性株は感性株と比較して他系統の抗菌薬に対する感受性が高まっていることが報告されている^{28,34)}。これらの知見は、臨床現場におけるコリスチン耐性株の出現を考察するうえで重要であり、またコリスチン耐性株を誘導しないための併用療法の必要性を示唆するものである。

表 3. コリスチンと各種抗菌薬の併用効果 (*in vitro* 成績)*

薬剤 (略語)	検討された細菌	主要な結果	文献 No.
RFP	多剤耐性アシネトバクター	相乗効果	28)
RFP	IPM 耐性アシネトバクター	相乗効果	35)
IPM	IPM 耐性肺炎桿菌	コリスチン感性株で相乗効果	44)
IPM	多剤耐性緑膿菌	相乗効果	47)
MEPM	MEPM 耐性アシネトバクター	殺菌作用増加 (8/8 株)	45)
MEPM	緑膿菌, アシネトバクター	一部の株で相乗効果	46)
TOB	緑膿菌 (バイオフィルム)	相乗効果	49)
MINO	IPM 耐性アシネトバクター	90% 以上の株で相乗効果	51)
VCM	多剤耐性アシネトバクター	相乗効果	54)
TEIC	多剤耐性アシネトバクター	相乗効果	55)
TGC	多剤耐性アシネトバクター	相乗効果なし	50)

*代表的な論文を選択した。

RFP: リファンピシン, IPM: イミペネム, MEPM: メロペネム, TOB: トブラマイシン, MINO: ミノマイシン, VCM: バンコマイシン, TEIC: テイコプラニン, TGC: チゲサイクリン

表 4. コリスチンと各種抗菌薬の併用効果 (*in vivo* 成績)*

薬剤 (略語)	検討された細菌	感染実験系	主要な結果	文献 No.
RFP	IPM 耐性アシネトバクター	マウス肺炎, ウサギ髄膜炎	菌数減少, 生存率改善	56)
RFP	多剤耐性緑膿菌	マウス肺炎	生存率改善, 血中 LPS 減少	57)
RFP	多剤耐性緑膿菌	ラット敗血症	菌数減少, 生存率に差なし	58)
RFP	多剤耐性アシネトバクター	ラット大腿感染	菌数減少, 生存率改善	60)
TOB	緑膿菌 (バイオフィルム)	マウス肺炎	菌数減少, 生存率改善	49)
IPM	多剤耐性緑膿菌	マウス敗血症	菌数減少, 生存率改善	59)

*代表的な論文を選択した。

RFP: リファンピシン, TOB: トブラマイシン, IPM: イミペネム

4. 他系統の抗菌薬との併用効果

コリスチンと他系統の抗菌薬との相乗効果に関して, 緑膿菌やアシネトバクター属を対象とした *in vitro* および *in vivo* 研究が多数報告されている (表 3, 4)。

in vitro 相乗効果の検討では, リファンピシン^{28,35~43)} やカルバペネム系薬^{36,44~47)} とコリスチンとの併用が多く検討されており, それ以外ではアミノグリコシド系薬^{48,49)}, マクロライド系薬³⁶⁾, テトラサイクリン系薬^{36,50~52)}, β -ラクタム系薬⁵³⁾, グリコペプチド系薬^{54,55)} など多岐にわたっている (表 3)。抗菌薬の相乗効果を迅速に検討する試みとして, 従来のチェッカーボード法を応用して, 薬剤のブレイクポイント濃度の組み合わせにより一度に多数の抗菌薬の相乗効果を判定する方法が考案されている³⁷⁾。ブレイクポイント・チェッカーボード法 (BC プレート[®]) として報告されているが, この方法でも多剤耐性緑膿菌に対してコリスチンとリファンピシンの併用は強い相乗効果を示すことが確認されている。最近になって, Gordon らは, 39 株の多剤耐性アシネトバクター属すべてに, コリスチンとバンコマイシン, テイコプラニンとの相乗効果が認められたことを報告している^{54,55)}。また, 興味深いことに, バイオフィルムを形成した緑膿菌に対してコリスチンとトブラマイシンの併用が *in vitro* および *in vivo* モデルで強い殺菌作用を示すことが報告されている^{48,49)}。

動物実験モデルでも, コリスチンと他系統の抗菌薬との相乗効果が検討されている^{49,56~63)} (表 4)。*in vitro* の検討に比べその報告数は限られており, また併用効果がみられなかったという報告も散見される。特にコリスチンの全身投与は肺への移行があまり高くないと報告されており, マウス肺炎モデルでそれが確認されている⁵⁷⁾。呼吸器感染症に対するコリスチン製剤の投与方法に関しては, 吸入療法を含めた投与方法が報告されており, その適応や有効性に関して慎重に検討していく必要がある。

表 5. 米国と英国のコリスチン注射剤の用法・用量（参考に第1相臨床試験時の用法・用量を示す）

国名	販売名 (承認取得者)	用法・用量 ^{注1)}	1日の使用バイアル数 (国際単位 [IU] で換算 ^{注2)})
米国	Coly-Mycin [®] M Parenteral (JHP Pharmaceuticals, LLC) など	コリスチンとして 2.5～5 mg/kg/日 (7.5～15 万単位/kg/日に相当) を 2～4 回に分けて静脈内投与する。1 バイアルを 2.0 mL の注射用水で溶解し、さらに希釈して使用する。希釈液は生理食塩液、5% ブドウ糖液、乳酸リンゲル液に添加する。	コリスチンとして 150 mg/バイアル。体重 60 kg の場合、150～300 mg/日 (450～900 万単位相当) となり、1 日 1～2 バイアルを使用する。
英国	Colomycin [®] Injection (Forest Laboratories UK Ltd) など	体重 60 kg 未満： コリスチンメタンサルホン酸ナトリウムとして 5～7.5 万単位/kg/日、1 日 3 回投与する。 体重 60 kg 以上： コリスチンメタンサルホン酸ナトリウムとして 100～200 万単位を 1 日 3 回投与する。 1 回投与量を 50 mL の希釈液で溶解し、30 分かけて点滴静注する。 希釈液として、生理食塩液、5% ブドウ糖液、5% 果糖液およびリンゲル液が適している。	100 万単位/バイアルまたは、200 万単位/バイアル。 体重 60 kg の場合、300～600 万単位/日となり、100 万単位/バイアルを 1 日 3～6 本、200 万単位/バイアルを 1 日 2～3 本使用する。
日本	第 I 相臨床試験での 用法・用量	コリスチンメタンサルホン酸ナトリウムとして 7.5 万単位/kg (コリスチンとして 2.5 mg/kg 相当) を生理食塩液 50 mL に溶解後、1 日 2 回、30 分かけて点滴静注する (15 万単位/kg/日)。	200 万単位/バイアル。 体重 60 kg の場合、900 万単位/日となり、1 日 5 バイアルを使用する。

注 1：表中の記載は抜粋であり、腎機能障害患者に対する投与も含めた詳細は原文を参照のこと。

注 2：米国ではコリスチン塩基として、英国ではコリスチンメタンサルホン酸ナトリウムとして用量が記載されている。

コリスチン 1 mg は国際単位として 3 万単位に相当し、コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム 1 mg は国際単位として 1.25 万単位に相当する。

III. 用法・用量と PK-PD

Executive Summary

1. 用法・用量は、米国仕様ではコリスチンとして 2.5～5 mg/kg/日を 1 日 2～4 回に分けて静脈内投与する。英国仕様ではコリスチンメタンサルホン酸ナトリウムとして、300～600 万単位を 1 日 3 回に分けて点滴静注する。
2. コリスチンの PK-PD 関連パラメータは、AUC/MIC および Cmax/MIC が重要であると考えられるが、詳細は不明である。しかし、MSW (Mutant Selection Window: 耐性菌選択濃度域) が広いことから、不適切な使用は耐性菌を惹起しやすく、注意を要する。

1. 用法・用量

米国仕様と英国仕様ではコリスチン注射剤の用法・用量が異なっており、記載されている表示量の単位が異なっている。米国と英国での用法・用量^{64,65)}および単位を換算して統一し、表 5 に示す。参考として、わが国で実施された第 I 相臨床試験成績の用法・用量を示す。

各国の仕様により用法・用量が異なっているので注意が必要である。また、腎障害のある患者には適宜減量するか、投与間隔をあけて使用する (表 6)。

注意事項

- ・現在、欧米では注射用製剤 (コリスチンメタンサルホン酸) と経口・局所投与製剤 (コリスチン硫酸塩) が使用されている。
- ・輸入代行業者のホームページでは、コリスチンメタンサルホン酸とコリスチン硫酸塩の表記が混同している場合がある。

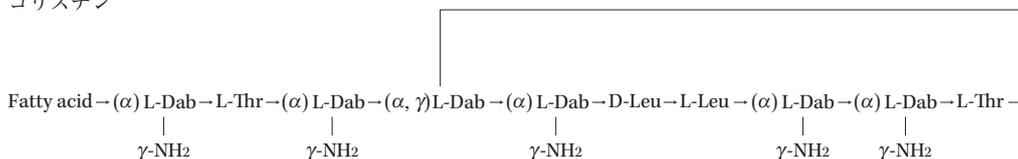
表 6. 腎機能低下時のコリスチン注射剤の投与方法調整の目安

	米国仕様 ^{64, 67)}			英国仕様 ⁶⁶⁾		
	コリスチン (mg/kg/日)	投与回数(/日)	標準1日投与量 に対する割合 (%) ^{注1)}	CL-M (万単位/日)	投与回数 (/日)	標準1日投与量 に対する割合 (%) ^{注1)}
クレアチニンクリアランス (正常に対する割合%)						
76 ~ 100	5	2 ~ 4	100	4 ~ 6	3	100
40 ~ 75	2.5 ~ 3.8	2	50 ~ 75	2 ~ 3	2	50
25 ~ 40	2.5	1	50	1 ~ 2	1	25 ~ 33
<25	1.5	1 または 36 hr ごと	30	0.6 ~ 1	36 hr ごと	15
透析	1.5	1 (透析実施日は 透析終了後に投与)	30	—	—	—
腹膜透析	1.5	1 (腹膜透析では除去され ないので、追加投与は不可)	30	—	—	—
継続的血液濾過など				—	—	—
CVVH	2.5	2 日ごと (48 時間)	25			
CVVH (1 L/hr dialysis flow rate)	2.5	1	50			
CVVHD (>1 L/hr dialysis flow rate)	5	2	100			

CL-M：コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム， CVVH：持続的静脈血液濾過， CVVHD：持続的静脈血液透析

注1：腎機能正常患者における1日投与量を100%とした場合の，割合を参考に示す。

コリスチン



コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム

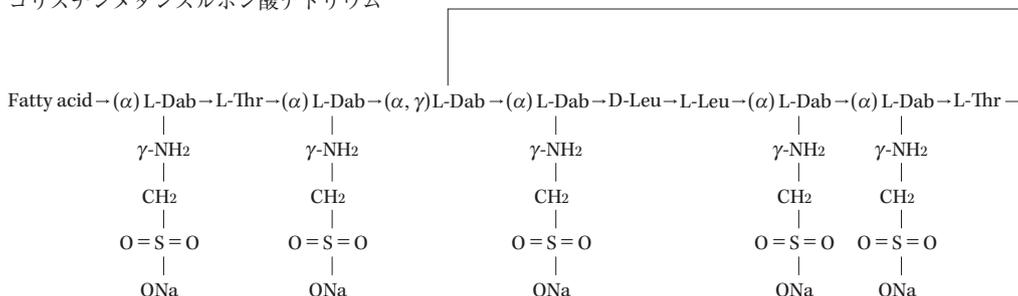


図 4. コリスチンおよびコリスチンメタンサルホン酸ナトリウムの構造

Fatty acid：コリスチン A；6-メチルオクタン酸，

コリスチン B；6-メチルヘプタン酸

Dab：ジアミノ酪酸

Leu：ロイシン

Thr：トレオニン

2. 代謝および排泄

静脈内に投与されたコリスチンメタンサルホン酸の一部は，生体内でコリスチンに変換された後に抗菌活性を發揮する。構造式を図4に示す。コリスチンメタンサルホン酸の大部分は腎から排泄され，変換されたコリスチンは腎以外の排泄経路で排泄されるが，その詳細は十分解明されていない³⁾(図5)。

腎機能が低下した患者では，コリスチンメタンサルホン酸の腎排泄が低下し，より多くのコリスチンメタンサルホン酸がコリスチンに変換されると考えられる。したがって，腎機能低下時および腎代替療法を受けていない腎機能障害患者では，投与量の調節が必要である。海外文献^{64,66,67)}における腎機能低下時の投与方法調整の目安を表6に示す。

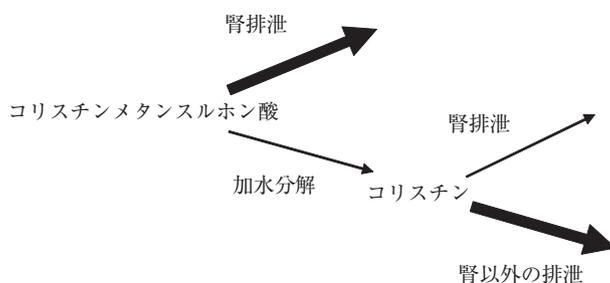


図5. コリスチンメタンスルホン酸とコリスチンの代謝イメージ

表7. コリスチンメタンスルホン酸とコリスチンの薬物動態パラメータ (第I相臨床試験成績)

コリスチンメタンスルホン酸									
	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	AUC_{0-12} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	CLr (L/hr/kg)	fe_{0-24} (%)	$t_{1/2}$ (hr)	累積係数 [95% CI]	
								Ro	Rs
単回投与	18.0 ± 3.7	0.5 (0.48-0.58)	20.8 ± 5.9	20.8 ± 5.8	0.08 ± 0.02	30.4 ± 3.9	0.7 ± 0.3	0.79 [0.74-0.84]	0.77 [0.72-0.83]
反復投与 (第3日)	17.2 ± 2.5	0.5 (0.48-0.50)	16.1 ± 4.6	16.1 ± 4.6	0.09 ± 0.02	28.6 ± 3.2	0.5 ± 0.2		
コリスチン									
	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	AUC_{0-12} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	CLr (L/hr/kg)	fe_{0-24} (%)	$t_{1/2}$ (hr)	累積係数 [95% CI]	
								Ro	Rs
単回投与	2.6 ± 1.3	2.0 (0.58-4.00)	17.6 ± 6.8	15.8 ± 6.5	0.010 ± 0.004	7.9 ± 3.2	4.0 ± 0.7	1.53 [1.35-1.70]	1.49 [1.33-1.65]
反復投与 (第3日)	4.4 ± 1.6	2.0 (1.00-4.00)	29.0 ± 8.3	25.7 ± 7.5	0.007 ± 0.003	7.9 ± 2.4	5.0 ± 1.0		

fe: 尿中排泄率

単回投与 (n=14), 反復投与 (n=13), それぞれのパラメータは mean \pm SD で記載, ただし t_{max} : median (range)

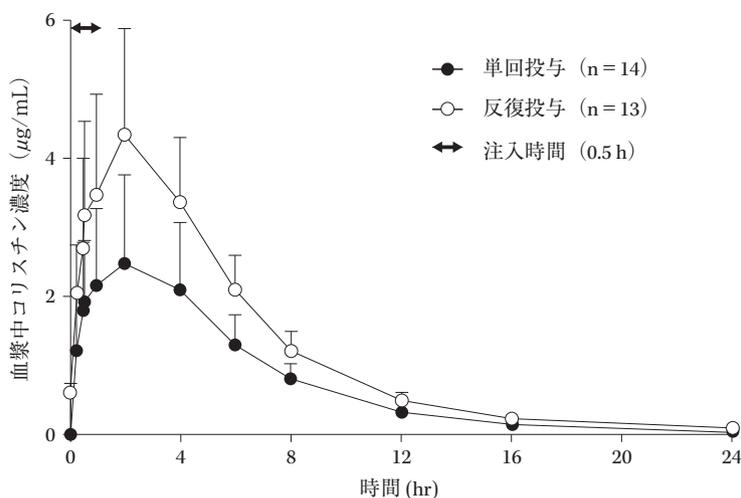


図6. 単回 (n=14) および静脈内反復投与 (n=13) における血漿中コリスチン濃度推移 (平均値 + SD)

コリスチンメタンスルホン酸およびコリスチンの TDM (Therapeutic Drug Monitoring; 治療薬物モニタリング) は現時点では実施できないが, 将来的には実施されることが望ましい。

3. 健康成人における血中動態

日本人健康成人男性 15 名 (mean \pm SD: 年齢 26.3 ± 6.7 歳, 体重 65.8 ± 8.1 kg) に, コリスチン注射剤 (コリスチン

表8. コリスチンメタンサルホン酸とコリスチンの尿中薬物濃度 (第I相臨床試験成績)

コリスチンメタンサルホン酸						
	0-2 hr	2-4 hr	4-6 hr	6-12 hr	12-18 hr	18-24 hr
単回投与 ($\mu\text{g/mL}$)	80.4 \pm 14.1	24.1 \pm 5.8	5.9 \pm 1.5	2.2 \pm 0.7	0.1 \pm 0.1	0.0 \pm 0.0
反復投与 (第3日 [$\mu\text{g/mL}$])	79.9 \pm 16.8	20.0 \pm 6.6	5.5 \pm 2.2	1.7 \pm 0.9	0.1 \pm 0.1	0.0 \pm 0.0
コリスチン						
	0-2 hr	2-4 hr	4-6 hr	6-12 hr	12-18 hr	18-24 hr
単回投与 ($\mu\text{g/mL}$)	12.1 \pm 8.4	4.4 \pm 1.6	2.0 \pm 0.6	2.0 \pm 0.6	0.1 \pm 0.1	0.0 \pm 0.0
反復投与 (第3日 [$\mu\text{g/mL}$])	9.7 \pm 5.2	5.4 \pm 2.5	2.5 \pm 0.9	2.9 \pm 1.3	0.3 \pm 0.2	0.1 \pm 0.1
単回投与 (n=15), 反復投与 (n=14), mean \pm SD						

メタンサルホン酸ナトリウム 7.5 万単位/kg [コリスチンとして 2.5 mg/kg に相当]) を単回または 1 日 2 回 2.5 日間静脈内反復投与 (生理食塩液 50 mL に溶解後 30 分の点滴静注) した際の薬物動態パラメータを表 7 に、血漿中コリスチン濃度の推移を図 6 に示す⁶⁸⁾。血漿中コリスチン濃度は t_{max} が投与開始後 2 時間であり、 C_{max} (mean \pm SD) がそれぞれ 2.6 \pm 1.3 $\mu\text{g/mL}$ (単回投与), 4.4 \pm 1.6 $\mu\text{g/mL}$ (5 回反復投与) であった。また、 $t_{1/2}$ (mean \pm SD) は、それぞれ 4.0 \pm 0.7 hr (単回投与), 5.0 \pm 1.0 hr (5 回反復投与) であった。また、コリスチンメタンサルホン酸およびコリスチンの尿中薬物濃度を表 8 に示す⁶⁹⁾。

4. 敗血症患者における血中動態 (外国人データ)

海外の成績にて、多剤耐性グラム陰性桿菌による敗血症の成人患者 14 名にコリスチン注射剤を投与した際の血中動態が報告されている⁷⁰⁾。900 万単位/日 (12 万単位/kg/日相当) 投与時の定常状態での血漿中コリスチン濃度は、 C_{max} (mean \pm SD) が 2.9 \pm 1.2 $\mu\text{g/mL}$, $t_{1/2}$ は 7.4 \pm 1.7 hr であった。健康成人 (15 万単位/kg/日) のデータと比べ、 $t_{1/2}$ が延長する傾向がみられており、重症感染症患者では腎機能低下などに配慮する必要がある。

5. 体内分布

多剤耐性アシネトバクター・バウマニによる髄膜炎の小児患者 1 名に、コリスチンメタンサルホン酸ナトリウムを 1 回 100 万単位、1 日 4 回点滴静注した場合、投与 1 時間後の髄液中コリスチン濃度は 1.25 $\mu\text{g/mL}$ であり、髄液移行率 (血清中濃度との比) は 25% であった⁷¹⁾。このほか、成人 VAP (人工呼吸器関連肺炎) 患者 13 名に、本剤を 1 回 200 万単位、1 日 3 回点滴静注した場合、投与 2 時間後の BALF (気管支肺胞洗浄液) からコリスチンは検出されなかったとの報告がある⁷²⁾。これ以外の詳細な体内分布の検討は行われていない。

呼吸器感染症に対するコリスチン製剤の投与方法に関しては、吸入療法を含めた投与方法が報告されており、その適応や有効性に関して慎重に検討していく必要がある。

6. PK-PD 関連パラメータ

ヒトにおけるコリスチンの PK-PD 関連パラメータに関する報告はきわめて少なく、現時点では国内の報告はない。海外の報告では、コリスチンの治療効果を規定する PK-PD パラメータは AUC/MIC よりも $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ である可能性が高いと考察しているものがある⁷⁰⁾が、明確な結論にはいたっていない。

一方、緑膿菌によるマウス肺炎、大腿部感染モデルによる検討で治療効果を規定する PK-PD パラメータは、 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ よりも AUC/MIC であるとの報告⁷³⁾があり、ヒトでの成績とは異なっていた。しかしながら、ターゲット値を含め明確に検討されていない。

前述の第 I 相臨床試験の成績からコリスチンの血中動態にはバラつきがみられ、患者を対象とした成績では、そのバラつきはさらに大きかった。PK-PD 関連パラメータは、明確な成績が報告されておらず、統一の見解は得られていない。しかし、濃度依存的に殺菌性が高まることから AUC/MIC および $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ が重要であると考えられる。一方、濃度依存的に毒性が高まる傾向があると考えられており、一般的に 2~3 回の分割投与が汎用されている。

コリスチンの MPC (Mutant Prevention Concentration: 耐性菌出現阻止濃度) について、アシネトバクター・バウマニの臨床分離株を用いた成績が報告されている⁷⁴⁾。70 株に対するコリスチンの MICs range は 0.5~2 $\mu\text{g/mL}$ であり、MPCs range は 32~>128 $\mu\text{g/mL}$ (6 株を除きすべて >128 $\mu\text{g/mL}$) であった。第 I 相臨床試験の成績より、前述の血漿中コリスチン濃度の推移は、MSW (Mutant Selection Window: 耐性菌選択濃度域) の範囲内にあることから、耐性菌の出現を増加させる可能性が高い。また、Bergen らは、*in vitro* で緑膿菌に対するコリスチンの抗菌活性 (菌数

表 9. 副作用

器官	副作用
腎臓 神経系	腎障害 (クレアチニン上昇, BUN 上昇, CLcr 減少) 神経障害 (口周囲および末梢の感覚異常, 頭痛, 筋力低下, 視力障害, 言語障害, 昏迷, 痙攣, めまい, 運動失調など)
消化器	消化器不調
皮膚	全身性そう痒, 蕁麻疹, 発疹
呼吸器	呼吸窮迫, 無呼吸
その他	発熱
免疫系障害	過敏症反応 (皮疹など)
全身障害および投与局所様態	注射部位反応

CLcr: クレアチニンクリアランス

表 10. コリスチン注射剤による腎障害・神経障害のリスクファクター

コリスチン投与関連	総投与量 投与期間
患者状態	高齢者 腎障害 腎機能低下 糖尿病 低アルブミン血症 高 APACHE II スコア など
併用薬	アミノグリコシド系薬 セファロチンナトリウム ACE 阻害薬 NSAIDs 利尿薬 筋弛緩薬 など

の減少にて評価)を検討した。1日投与量を同一として8 hr, 12 hr, 24 hr ごとに投与した結果, コリスチンの抗菌活性に差はみられなかったが, 耐性菌の出現は8 hr ごとの投与が最も抑制されると報告している⁷⁵⁾。

わが国ではこれらのデータを参考として, 濃度依存的に毒性が高まる傾向があるため, 1日2~3回の分割投与が推奨される。

IV. 安全性

Executive Summary

1. コリスチン注射剤の主な副作用は腎障害と神経障害である。
2. 腎障害は用量依存的に発現頻度が高まると考えられているが, その障害は可逆的で治療中断により回復すると報告されている。
3. 腎障害は早期に発現することが多いので, 投与開始3日前後で腎機能検査を実施することが望ましい。
4. 腎障害および神経障害の発現を防ぐため, 腎機能検査値(クレアチニン, BUN), 尿検査値などを定期的にモニタリングし, e-GFR(推算糸球体濾過量)を算定し, その結果に応じて投与中止などを考慮する必要がある。
5. 本剤による副作用の発現機序は不明であり, わが国での安全性情報は限られていることから, 今後の安全性情報の集積が必要である。

1. 主な副作用

コリスチン注射剤はポリミキシン系抗菌薬であり, その主な副作用は腎障害と神経障害である。海外のコリスチン注射剤の添付文書^{64)~66)}では, 副作用に関して表9に示すものが報告されている。

英国製品の添付文書⁶⁵⁾中の腎障害および神経障害の発現頻度は, それぞれ20%, 1%であり, 本剤投与中には腎障害の発現に特に注意する必要がある。しかしながら, 他の抗菌薬との比較試験では, 腎障害の発現率は対照群と差がな

表 11. 臨床試験結果まとめ (小児患者)

感染症	対象原因菌	N	平均年齢	有効率	致死率	安全性	文献 No.
多剤耐性 グラム陰性菌 感染症 (詳細不明)	<i>A. ba</i> 3/ <i>K.pn</i> 2 <i>A. ba</i> + <i>K.pn</i> 1 1例は不明	7	7.7 歳	100% (7/7)	29% (2/7)	腎障害 0% 神経障害 0%	82)
熱傷患者	<i>A. ba</i> 20/ <i>P.aer</i> 14 <i>A. ba</i> 28 + <i>P.aer</i> 6 (多剤耐性が同定 できたのは 40 例)	45	5.7 歳	98% (44/45)	2% (1/45)	腎障害 0% 神経障害 0%	83)
患者全体	<i>P. aer</i> 10/ <i>A. ba</i> 7	17	4.4 歳	76.5% (13/17)	26.7% (4/15)	腎障害 5.8% (1/17) 神経障害 0%	84)
VAP		14					
菌血症		1					
皮膚感染症		2					

VAP: 人工呼吸器関連肺炎

A. ba: *Acinetobacter baumannii*, *K. pn*: *Klebsiella pneumoniae*, *P. aer*: *Pseudomonas aeruginosa*

いとする報告^{76,77)}もある。

腎障害は用量依存的に発現頻度が高まると考えられている。しかしながら、その障害は可逆的で治療中断により回復すると報告されている⁷⁸⁾。これらの副作用の発現機序に関しては、尿細管壊死とも考えられているが、残念ながら、その機序はまだ解明されていない。クレアチニン、BUN (血中尿素窒素) などの腎機能検査値を定期的にモニタリングし、e-GFR (推算糸球体濾過量) を算定し、その結果に応じて投与中止などを考慮する必要がある⁷⁹⁾。また、腎障害は早期に発現することが多いので、投与開始 3 日前後で腎機能検査を実施することが望ましい。さらに、尿検査 (尿沈査: 顆粒球円柱の出現など) の実施も腎障害の早期発見に役立つと考える。尿中 NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase) はバラつきも多いが、早期の変化が検出できる可能性も報告されている⁸⁰⁾。

2. リスクファクター

コリスチン注射剤による腎障害・神経障害発現のリスクファクター^{64,65,81)}を表 10 に示す。

コリスチンの血中 (組織中) 濃度が上昇する状態 (腎障害など) の場合、またすでに神経障害を有する場合、さらに神経障害を来す薬物の併用時には、腎障害・神経障害の発現に注意しなくてはならない。

3. 特殊集団への投与

1) 妊婦

一部の動物試験成績にて、コリスチンの催奇形性が報告されている⁶⁴⁾。コリスチンはヒトの胎盤関門を通過するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

2) 小児

海外の臨床報告で、少数例ではあるが小児の投与例が報告されている。成人と小児を同一試験で比較した報告はないが、小児のみの報告では概ね有効性が示され、安全性上の問題は特に指摘されていない。小児を対象とした臨床試験結果のまとめを表 11 に示す。

4. 中止基準など

腎障害発現時には、コリスチン注射剤の投与中止を考慮することになるが、現時点ではその目安となる明確な基準は設定できていない。本剤の減量や他系統の抗菌薬との併用も選択肢として考えられるが、十分な臨床的エビデンスは得られていない。患者の状態を総合的に勘案して決定することになるが、安全性情報は限られていることから、今後の臨床成績を含めた安全性情報の集積が必要である。

V. 適応となる感染症と治療時の留意点

Executive Summary

【コリスチン注射剤の適応】

他剤による効果が認められない、本剤に感性の多剤耐性緑膿菌(MDRP)、多剤耐性アシネトバクター属、その他多剤耐性グラム陰性桿菌などによる、各種感染症

【留意点】

1. 使用にあたっては、保菌か感染症かの鑑別およびソースコントロールが重要である。
2. 原因微生物に対するコリスチンの薬剤感受性試験を実施すること。
3. チェッカーボード法 (BC プレート[®]など) を用いてコリスチン以外の他系統の抗菌薬による併用療法の可能性を考慮することが望ましい。
4. 有効性の向上と耐性菌出現抑制のためコリスチンと他系統の抗菌薬による併用療法を検討することが望ましい。
5. 感染症専門医など感染症の治療に十分な知識と経験をもつ医師の指導の下で使用すること。
6. 腎障害の発現には十分配慮すること。3~5日ごとに、クレアチニン、BUN(血中尿素窒素)、尿検査などを実施し、e-GFR(推算糸球体濾過量)を算出し判断すること。
7. 複数菌感染症には十分注意すること。
8. 本剤の基本的な投与期間は10~14日以内とし、安全性、耐性化の観点から安易な長期使用は慎むこと。

1. 臨床：血流感染症

1) 血流感染症への本剤の適応

多剤耐性菌による血流感染症患者は、重度の免疫不全状態にあることが多い。抗菌薬の効果が不十分であるとただちに不幸な転帰にいたるため、血流感染症はコリスチン注射剤が最も必要とされる疾患の一つである。

血流感染症の原因菌として、グラム陰性菌では大腸菌、緑膿菌、エンテロバクター属ならびに肺炎桿菌の頻度が高い。しかしながら、多剤耐性菌が分離される患者はまれであり、全国的なサーベイランスによれば緑膿菌で3%前後である⁸⁵⁾。頻度は少ないが、血流感染症の原因菌として多剤耐性を獲得したこれらのグラム陰性菌に感染した患者に対して、コリスチン注射剤の適応を考えることとなる。

2) 適正使用

本剤の投与の遅れが予後に直結するため、可能な限り早い開始が望ましい。しかしながら、エンピリック治療は推奨されず薬剤感受性試験が必要となる。血液培養検査2セットを励行し、微生物が分離できるように努力する。コリスチン耐性菌も存在することから、感受性試験も必ず実施する。チェッカーボード法 (BC プレート[®]) を用いて感受性を測定し、コリスチン以外の他系統の抗菌薬の併用効果についても確認することが望ましい。併用効果が確認できない場合はコリスチン注射剤を考慮する。尿や喀痰などから、すでに多剤耐性菌が分離されており、かつ患者の状態がきわめて悪い場合には、救命のためエンピリック治療が必要なこともありえる。このような患者には、感染症専門医やICT(感染制御チーム)などの適切な指導の下、本剤を投与されるべきである。

3) 使用上の注意

多剤耐性緑膿菌とアシネトバクター属に関する臨床研究が実施されており、血流感染症における代表的な臨床試験成績^{76,86~90)}を表12, 13に示す。

Markouらは、重症患者に発症した多剤耐性緑膿菌とアシネトバクター属の敗血症24例を対象に、3年間の観察研究を行った⁸⁷⁾。平均投与期間は13.5日間(4~24日間)、臨床的有效率は73%、30日後の生存率は57.7%と良好な成績であった。Hachemらは、多剤耐性緑膿菌感染症を発症した担癌患者95例(菌血症36例を含む)を対象に、コリスチン注射剤と抗緑膿菌活性を有する他の抗菌薬(β -ラクタム系薬、ニューキノロン系薬、アミノグリコシド系薬)を後向きに比較した⁷⁶⁾。有効率はコリスチン群55%、対照群31%($p=0.55$)、生存率はコリスチン群39%、対照群53%であり、対照群と同等の有効性ならびに安全性が示された。他にもいくつかの臨床研究が報告されているが、有効率は60~70%程度であるとの報告が多い。わが国では数少ない症例報告しかないが、敗血症に対しても良好な成績であった⁸⁸⁾。

有効性の向上と耐性菌出現抑制のためには積極的に併用療法を検討すべきである。しかし、併用する抗菌薬の種類については十分な結論が得られていない。併用薬を解析した研究では、リファンピシン、カルバペネム系薬、アミノ

表 12. 臨床試験結果まとめ (感染症別)

感染症	対象原因菌	併用療法 (略語)	N	有効率	安全性	文献 No.
患者全体	<i>P.aer</i> 21/ <i>A.ba</i> 39	単独投与	60	58%	腎障害 37% (腎正常者: 27%, 腎低下患者: 58%) 神経障害 0%	
肺炎	<i>P.aer</i> 6/ <i>A.ba</i> 14		20	25%		86)
UTI	<i>P.aer</i> 4/ <i>A.ba</i> 8		12	83%		
BSI	<i>P.aer</i> 7/ <i>A.ba</i> 2		9	78%		
敗血症患者	<i>P. aer</i> 20/ <i>A. ba</i> 6	単独投与	26	73%	腎障害 14% (3/21), 神経障害 0%	87)
患者全体	<i>P. aer</i> 19/ <i>A. ba</i> 36	VCM, AMPH-B	55	致死率: 31%	腎障害 0%	
VAP			29	致死率: 32%		
菌血症			9	致死率: 22%		95)
UTI			10	致死率: 20%		
患者全体	<i>A. ba</i> 28/ <i>P.aer</i> 23/ <i>K.pn</i> 2	MEPM, SBT/ABPC, CPFX, PIPC/CVA など	54	67%	腎障害 8% (4/50), 神経障害 2% (1/50)	
肺炎			18	56%		89)
菌血症			15	60%		
UTI			6	100%		
患者全体	<i>P. aer</i>	AGs, β -ラクタム, QLs, カルバペネム	121	72%	腎障害 8.3%, 神経障害 0%	
肺炎			20	65%		
気道感染症			59	73%		90)
菌血症			16	63%		
UTI			13	85%		
患者全体	<i>P. aer</i> , <i>A. spp.</i> , <i>K. pn.</i> , <i>Ent. spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. malt</i>	β -ラクタム, AGs, CPFX	60	72%	腎障害 11% (6/55), 神経障害 0%	
肺炎			36	69%		96)
腹腔内感染症			6	67%		
UTI			5	80%		
患者全体	<i>P. aer</i>	併用薬: あり	10	80%	悪心(1), 神経障害(1)	
敗血症			5	60%		88)
肺炎			3	100%		
UTI			1	100%		
VAP	<i>A. ba</i>	単独投与	21	57%	腎障害 24%	77)

VAP: 人工呼吸器関連肺炎, UTI: 尿路感染症, BSI: 血流感染症

VCM: バンコマイシン, AMPH-B: アムホテリシン B, MEPM: メロペネム, SBT/ABPC: スルバクタム/アンピシリン, CPFX: シプロフロキサシン, PIPC/CVA: ピペラシリン/クラブラン酸, AGs: アミノグリコシド系薬, QLs: キノロン系薬

P. aer: *Pseudomonas aeruginosa*, *A. ba*: *Acinetobacter baumannii*, *K.pn*: *Klebsiella pneumoniae*, *A. spp*: *Acinetobacter spp.*, *Ent. spp*: *Enterobacter spp.*, *E. coli*: *Escherichia coli*, *S. malt*: *Stenotrophomonas maltophilia*

グリコシド系薬ならびにスルバクタム製剤などとの併用による有用性が報告されている^{38,91)}。わが国では未承認だが、高用量のチゲサイクリンとコリスチンの併用が、多剤耐性クレブシエラ属の菌血症に有効であったとの報告もあるものの⁹²⁾、*in vitro*での相乗効果は確認されていない⁵⁰⁾。

実際の治療に際しては、患者状態をまず把握し、本剤の基本的な投与期間は10~14日以内とし、安全性や耐性化の観点から安易な長期使用は慎むべきである。

また、抗菌薬以外の対応も検討し、デバイスの抜去、デブリドマン、ドレナージなど(ソースコントロール)を可能な限り実施する。原発巣が判明すれば、その感染臓器への移行が良好な抗菌薬を併用する。

治療中に血液培養を実施して菌の消長をモニターし、抗菌薬治療が十分と判断されれば、なるべく早く中止する。血管内カテーテルを留置している患者には、可能な限りカテーテルを交換する。カテーテルを温存した場合で、抗菌薬治療にもかかわらず72時間後の血液培養で陽性である場合は、カテーテルを抜去すべきである。

2. 臨床: 呼吸器感染症

1) 呼吸器感染症への本剤の適応

院内肺炎や慢性呼吸器疾患の急性感染増悪の原因菌として特に重要なものは、緑膿菌や肺炎桿菌などである。また、

表 13. 臨床試験結果まとめ (単独投与, 併用投与別)

感染症	対象原因菌	併用療法 (略語)	N	有効率	安全性	文献 No.
癌患者 肺炎, 菌血症, UTI, 外傷	<i>P. aer</i>	単独投与	31	52%	腎障害 23%	76)
肺炎, 菌血症, 腹腔内感染症など	<i>A. ba</i> , <i>P. aer</i> , <i>S. malt</i> , <i>K. pn</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. clo</i>	全体	258	79%	腎障害 10% (26/251)	97)
		単独投与	36	83%		
		+ MEPM	162	83%		
肺炎, UTI, 腹腔内 感染症など	<i>A. ba</i> , <i>P. aer</i> , <i>S. malt</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. clo</i>	単独投与	14	86%	腎障害 7% (4/57)	98)
		+ MEPM	57	68%		
		全体	23	61%		
肺炎, 菌血症, など	<i>P. aer</i>	単独投与	10	60%	腎障害判定不能, 神経障害: 4.3%	99)
		+ AMK, β -ラクタムなど	13	62%		
		単独	36	100%		
嚢胞性繊維症に おける急性増悪	<i>P. aer</i>	+ AZT, azlocillin, CAZ, IPM/CS, CPFx	35	100%	軽症神経障害: 100% Ccr は有意に上昇 BUN は有意に上昇	100)

UTI: 尿路感染症

MEPM: メロペネム, CPFx: シプロフロキサシン, AMK: アミカシン, AZT: アズトレオナム, CAZ: セフトジジム, IPM/CS: イミペネム/シラスタチン

P. aer: *Pseudomonas aeruginosa*, *A. ba*: *Acinetobacter baumannii*, *S. malt*: *Stenotrophomonas maltophilia*, *K. pn*: *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*: *Escherichia coli*, *E. clo*: *Enterobacter cloacae*

現時点では国内での分離頻度は高くはないもののアシネトバクター属にも厳重な注意が必要である。呼吸器感染症の原因菌として、多剤耐性を獲得したこれらのグラム陰性菌に感染した患者に対して、コリスチン注射剤の適応を考えることとなる。

2) 適正使用

院内肺炎患者や慢性呼吸器疾患の急性感染増悪患者から分離された細菌が、真の原因菌であるか否かの判断がきわめて重要である。気道分泌物のグラム染色所見や定量培養などを駆使して、真の原因菌は何かを見極める。多剤耐性グラム陰性菌が分離されたとしても必ずしも常に原因菌と考える必要はなく、保菌と判断された場合には、厳重な院内感染対策を施せば、コリスチンで除菌するべきではない。

多剤耐性グラム陰性菌が呼吸器感染症の原因菌と判断された患者においても、既存抗菌薬の併用で有効性を十分期待できる場合には、患者の状態を勘案のうえ、安易にコリスチン投与に踏み切るのではなく、まず従来の抗菌薬の併用を試みるべきである。分離された原因菌の感受性試験を繰り返し実施しておき、併用可能な抗菌薬を検討する。同時に耐性緑膿菌用チェッカーボード法 (BC プレート[®]) で抗菌薬併用の相乗効果、あるいは相加効果の有無を確認しておくことが望ましい。*in vitro* で相乗・相加効果を確認できた場合には、必要に応じて併用療法を修正する。併用効果が確認できない場合はコリスチン注射剤を考慮する。コリスチン耐性アシネトバクター属の報告^{17,93)}もあるので、原因菌に対するコリスチン感受性も検査するべきである。

3) 使用上の注意

ヒト肺組織へのコリスチン移行性に関する研究はほとんど見あたらないが、コリスチン静注後に BALF (気管支肺胞洗浄液) 中にコリスチンが検出されなかったとする報告⁷²⁾があるので注意が必要である。また、動物実験でもコリスチンを静注した場合、肺への移行性は不良であることが示されている⁹⁴⁾。今後、国内でも肺病巣での薬物動態に関する検討が必要であるが、現時点ではコリスチンのヒト肺組織への移行は十分でないと考えておくべきである。

多剤耐性グラム陰性菌による呼吸器感染症に対するコリスチン療法の多施設ランダム化比較試験はなく、小規模のコホート試験や症例報告のみである。したがって、十分に質の高いエビデンスをもって推奨できる治療法とはいえないのが現状である。呼吸器感染症における代表的な臨床試験成績^(77,86,89,90,95,96)を表 12 に示す。一方、欧米ではコリスチン注射剤と他系統の抗菌薬との併用に関する臨床成績^{97~101)}もあるので表 13 に示す。併用療法に関するエビデンスは十分

とはいえませんが、呼吸器感染症に対し多くの場合併用療法が実施され、56~100%の有効率を示している^{86,89,90,96)}。国内においても、併用療法により臨床効果が得られたとの報告がある^{88,102)}。呼吸器感染症では複数菌感染や感染症の重症度、さらに耐性菌出現の抑制も考慮して、実臨床では本剤と他系統の抗菌薬との併用が求められることが多く、コリスチンと他系統の抗菌薬との併用療法についても積極的に検討すべきである。

欧米では嚢胞性肺線維症患者にコリスチン吸入療法が有効であるとの論文が散見される。しかし、多剤耐性グラム陰性菌による院内肺炎に対するコリスチン吸入に関する論文¹⁰³⁾は少ない。現時点ではコリスチン吸入療法を安易に肺炎に応用するのではなく、その適応や有効性に関して慎重に検討していく必要がある。

参考までに、英国で販売されているコリスチン吸入製剤の効能・効果と用法・用量を以下に示す。

- ・効能・効果：嚢胞性線維症患者における緑膿菌による肺感染症
- ・用法・用量：2~4 mLの注射用水もしくは生理食塩液に溶解し、ネブライザーを使用して吸入する。
 - <2歳：50万~100万単位を1日2回投与する
 - >2歳および成人：100万~200万単位を1日2回投与する

なお、一般に呼吸器感染症では、原因菌の除菌をもって治療の完了とするが、多剤耐性グラム陰性菌感染症では必ずしも除菌が得られないことがある。

したがって、患者状態をまず把握し、本剤の投与期間は基本的に10~14日以内として、安全性や耐性化の観点から安易な長期使用は慎むべきである。

3. 臨床：尿路感染症

1) 尿路感染症への本剤の適応

尿路感染症は、急性単純性膀胱炎や急性単純性腎盂腎炎などの単純性尿路感染症と、慢性複雑性膀胱炎や慢性複雑性腎盂腎炎などの複雑性尿路感染症に大別される。

複雑性尿路感染症では、緑膿菌、腸球菌、ブドウ球菌属、アシネトバクター属などさまざまな細菌が原因菌となる。本剤は多剤耐性グラム陰性菌が関与する複雑性尿路感染症が良い適応となる。

2) 適正使用

尿路カテーテルを留置する症例では多剤耐性緑膿菌が分離されやすいことも明らかになっている。尿路に基礎疾患を有する患者やカテーテルを留置した患者では、菌が分離されても定着例であることが多く、その場合にはただちに抗菌薬を投与するべきではない。しかし、耐性菌が分離される患者は免疫抑制状態にあることが多く、治療の遅れは予後を左右するので、慎重な対応が求められる。

3) 使用上の注意

尿路感染症の臨床研究は、肺炎や血流感染症などと一緒に、多剤耐性グラム陰性菌感染症として報告されている。尿路感染症における代表的な臨床試験成績^{86,89,90,96)}を表12に示す。

Monteroらは、有効性と微生物学的効果を検証するために、多剤耐性緑膿菌感染症患者121例を対象に後向き研究を行った。尿路感染症患者13例を解析した結果、有効が11例(85%)と良好であったが、除菌できたのは3例(23%)と乖離が認められた⁹⁰⁾。総じて肺炎や血流感染症などと比べ、やや良好な有効性が認められている。

コリスチン注射剤の併用療法については、いくつかの研究が実施されているものの、結論は出ていない(表13)。ニューキノロン系薬、アミノグリコシド系薬、カルバペネム系薬、セフェム系薬、リファンピシンなどの有効性が報告されている^{38,91)}。コリスチンと他系統の抗菌薬との併用療法についても積極的に検討すべきである。併用する抗菌薬に関しては、菌株で差異がみられるため、チェッカーボード法(BCプレート[®])で効果を確認しておくことが望ましい。尿路感染症では、カテーテル留置などに伴うバイオフィーム¹⁰⁴⁾の形成が難治化に関与するため、カテーテルは可能であれば抜去する。抜去が難しく2週間以上留置されている場合は、治療開始前にカテーテルを入れ替える。長期間留置されたカテーテルからは定着菌が分離されることがあるため、その判断を慎重に行い、無意味な長期投与は避けるべきである。

4. 臨床：その他の感染症

1) その他の感染症への本剤の適応

血流感染症、呼吸器感染症、尿路感染症以外の多剤耐性グラム陰性桿菌の感染症として、皮膚・軟部組織感染症、熱傷時の感染症、手術部位感染症(SSI)、髄膜炎、腹部感染症、中枢神経感染症、耳炎、カテーテル関連感染症、関節炎等の報告^{86,88~90,105,106)}があり、これら感染症に対しても本剤の適応になる可能性がある。なお、コリスチンの臓器移行性に関するデータは得られていない。

引用文献

- 1) 小山康夫, 黒澤秋雄, 土屋 厚, 高久田金助: 土壌有芽胞細菌の生産する 1 新抗菌性物質 COLISTIN に就いて。J Antibiotics 1950; 3: 457-8
- 2) Li J, Nation R L, Milne R W, Turnidge J D, Coulthard K: Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 11-25
- 3) Li J, Nation R L, Turnidge J D, Milne R W, Coulthard K, Rayner C R, et al: Colistin: the reemerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Lancet Infect Dis 2006; 6: 589-601
- 4) Evans M E, Feola D J, Rapp R P: Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. Ann Pharmacother 1999; 33: 960-7
- 5) Li J, Turnidge J, Milne R, Nation R L, Coulthard K: In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 781-5
- 6) Owen R J, Li J, Nation R L, Spelman D: In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 473-7
- 7) Poudyal A, Howden B P, Bell J M, Gao W, Owen R J, Turnidge J D, et al: In vitro pharmacodynamics of colistin against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 1311-8
- 8) Arnold T M, Forrest G N, Messmer K J: Polymyxin antibiotics for gram-negative infections. Am J Health-Syst Pharm 2007; 64: 819-26
- 9) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplements. CLSI document M100-S21. CLSI, Wayne, PA, 2011
- 10) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)
http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- 11) Walkty A, DeCorby M, Nichol K, Karlowsky J A, Hoban D J, Zhanel G G: In vitro activity of colistin (polymyxin E) against 3,480 isolates of gram-negative bacilli obtained from patients in Canadian hospitals in the CANWARD study, 2007-2008. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 4924-6
- 12) Yong D, Toleman M A, Giske C G, Cho H S, Sundman K, Lee K, et al: Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, bla (NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 5046-54
- 13) Kumarasamy K K, Toleman M A, Walsh T R, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al: Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis 2010; 10: 597-602
- 14) Nordmann P, Cuzon G, Naas T: The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing bacteria. Lancet Infect Dis 2009; 9: 228-36
- 15) 金山明子, 貴田美寿々, 伊与田貴子, 松崎 薫, 渋谷俊介, 長谷川美幸, 他: 血液およびその他の臨床材料から分離された緑膿菌の薬剤感受性推移 (2007~2008年)。日化療会誌 2010; 58: 7-13
- 16) Antoniadou A, Kontopidou F, Poulakou G, Koratzanis E, Galani I, Papadomichelakis E, et al: Colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 786-90
- 17) Ko K S, Suh J Y, Kwon K T, Jung S I, Park K H, Kang C I, et al: High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 1163-7
- 18) Johansen H K, Moskowitz S M, Ciofu O, Pressler T, Høiby N: Spread of colistin resistant non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* among chronically infected Danish *cystic fibrosis patients*. J Cyst Fibros 2008; 7: 391-7
- 19) Beno P, Krcmery V, Demitrovicova A: Bacteraemia in cancer patients caused by colistin-resistant Gram-negative bacilli after previous exposure to ciprofloxacin and/or colistin. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 497-8
- 20) Marchaim D, Chopra T, Pogue J M, Perez F, Hujer A M, Rudin S, et al: Outbreak of colistin-resistant, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Metropolitan Detroit, Michigan. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 593-9
- 21) Matthaïou D K, Michalopoulos A, Rafailidis P I, Karageorgopoulos D E, Papaïoannou V, Ntani G, et al: Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant gram-negative bacteria: a matched case-control study. Crit

- Care Med 2008; 36: 807-11
- 22) Moskowitz S M, Ernst R K, Miller S I: PmrAB, a two-component regulatory system of *Pseudomonas aeruginosa* that modulates resistance to cationic antimicrobial peptides and addition of aminoarabinose to lipid A. *J Bacteriol* 2004; 186: 575-9
 - 23) Moffatt J H, Harper M, Harrison P, Hale J D, Vinogradov E, Seemann T, et al: Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4971-7
 - 24) Breazeale S D, Ribeiro A A, McClerren A L, Raetz C R: A formyltransferase required for polymyxin resistance in *Escherichia coli* and the modification of lipid A with 4-Amino-4-deoxy-L-arabinose. Identification and function of UDP-4-deoxy-4-formamido-L-arabinose. *J Biol Chem* 2005; 280: 14154-67
 - 25) Lacour S, Bechet E, Cozzone A J, Mijakovic I, Grangeasse C: Tyrosine phosphorylation of the UDP-glucose dehydrogenase of *Escherichia coli* is at the crossroads of colanic acid synthesis and polymyxin resistance. *PLoS One* 2008; 3: e3053
 - 26) Helander I M, Kilpeläinen I, Vaara M: Increased substitution of phosphate groups in lipopolysaccharides and lipid A of the polymyxin-resistant pmrA mutants of *Salmonella typhimurium*: a ³¹P-NMR study. *Mol Microbiol* 1994; 11: 481-7
 - 27) Clements A, Tull D, Jenney A W, Farn J L, Kim S H, Bishop R E, et al: Secondary acylation of *Klebsiella pneumoniae* lipopolysaccharide contributes to sensitivity to antibacterial peptides. *J Biol Chem* 2007; 282: 15569-77
 - 28) Li J, Nation R L, Owen R J, Wong S, Spelman D, Franklin C: Antibigrams of multidrug-resistant clinical *Acinetobacter baumannii*: promising therapeutic options for treatment of infection with colistin-resistant strains. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 594-8
 - 29) López-Rojas R, Domínguez-Herrera J, McConnell M J, Docobo-Peréz F, Smani Y, Fernández-Reyes M, et al: Impaired virulence and in vivo fitness of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Dis* 2011; 203: 545-8
 - 30) Li J, Rayner C R, Nation R L, Owen R J, Spelman D, Tan K E, et al: Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2946-50
 - 31) Tan C H, Li J, Nation R L: Activity of colistin against heteroresistant *Acinetobacter baumannii* and emergence of resistance in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3413-5
 - 32) Hawley J S, Murray C K, Jorgensen J H: Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* and its association with previous colistin therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 351-2
 - 33) Yau W, Owen R J, Poudyal A, Bell J M, Turnidge J D, Yu H H, et al: Colistin hetero-resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from the Western Pacific region in the SENTRY antimicrobial surveillance programme. *J Infect* 2009; 58: 138-44
 - 34) Mendes R E, Fritsche T R, Sader H S, Jones R N: Increased antimicrobial susceptibility profiles among polymyxin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1324-6
 - 35) Song J Y, Kee S Y, Hwang I S, Seo Y B, Jeong H W, Kim W J, et al: In vitro activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 317-22
 - 36) Timurkaynak F, Can F, Azap O K, Demirbilek M, Arslan H, Karaman S O: In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 224-8
 - 37) Tateda K, Ishii Y, Matsumoto T, Yamaguchi K: 'Break-point Checkerboard Plate' for screening of appropriate antibiotic combinations against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 268-72
 - 38) Tascini C, Gemignani G, Ferranti S, Tagliaferri E, Leonildi A, Lucarini A, et al: Microbiological activity and clinical efficacy of a colistin and rifampin combination in multidrug-resistant *pseudomonas aeruginosa* infections. *J Chemother* 2004; 16: 282-7
 - 39) Giamarellos-Bourboulis E J, Sambatakou H, Galani I, Giamarellou H: In vitro interaction of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother* 2003; 15: 235-8
 - 40) Giamarellos-Bourboulis E J, Karnesis L, Giamarellou H: Synergy of colistin with rifampin and trimethoprim/sul-

- famethoxazole on multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 259-63
- 41) Giamarellos-Bourboulis E J, Xirouchaki E, Giamarellou H: Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40: 117-20
 - 42) Hogg G M, Barr J G, Webb C H: In-vitro activity of the combination of colistin and rifampicin against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 494-5
 - 43) Tascini C, Menichetti F, Bozza S, Del Favero A, Bistoni F: Evaluation of the activities of two-drug combinations of rifampicin, polymyxin B and ampicillin/sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 270-1
 - 44) Souli M, Rekatsina P D, Chryssouli Z, Galani I, Giamarellou H, Kanellakopoulou K: Does the activity of the combination of imipenem and colistin in vitro exceed the problem of resistance in metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates? *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2133-5
 - 45) Pankey G A, Ashcraft D S: The detection of synergy between meropenem and polymyxin B against meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii* using Etest[®] and time-kill assay. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 63: 228-32
 - 46) Pankuch G A, Lin G, Seifert H, Appelbaum P C: Activity of meropenem with and without ciprofloxacin and colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 333-6
 - 47) Cirioni O, Ghiselli R, Silvestri C, Kamysz W, Orlando F, Mocchegiani F, et al: Efficacy of tachyplesin III, colistin, and imipenem against a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2005-10
 - 48) Hill D, Rose B, Pajkos A, Robinson M, Bye P, Bell S, et al: Antibiotic susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* isolates derived from patients with cystic fibrosis under aerobic, anaerobic, and biofilm conditions. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5085-90
 - 49) Herrmann G, Yang L, Wu H, Song Z, Wang H, Høiby N, et al: Colistin-tobramycin combinations are superior to monotherapy concerning the killing of biofilm *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis* 2010; 202: 1585-92
 - 50) Arroyo L A, Mateos I, González V, Aznar J: In vitro activities of tigecycline, minocycline, and colistin-tigecycline combination against multi- and pandrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* group. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1295-6
 - 51) Tan T Y, Ng L S, Tan E, Huang G: In vitro effect of minocycline and colistin combinations on imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 421-3
 - 52) Petersen P J, Labthavikul P, Jones C H, Bradford P A: In vitro antibacterial activities of tigecycline in combination with other antimicrobial agents determined by checkerboard and time-kill kinetic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 573-6
 - 53) Gunderson B W, Ibrahim K H, Hovde L B, Fromm T L, Reed M D, Rotschafer J C: Synergistic activity of colistin and ceftazidime against multiantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 905-9
 - 54) Gordon N C, Png K, Wareham D W: Potent synergy and sustained bactericidal activity of a vancomycin-colistin combination versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 5316-22
 - 55) Wareham D W, Gordon N C, Hornsey M: In vitro activity of teicoplanin combined with colistin versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1047-51
 - 56) Pachón-Ibáñez M E, Docobo-Pérez F, López-Rojas R, Domínguez-Herrera J, Jiménez-Mejías M E, García-Curiel A, et al: Efficacy of rifampin and its combinations with imipenem, sulbactam, and colistin in experimental models of infection caused by imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1165-72
 - 57) Aoki N, Tateda K, Kikuchi Y, Kimura S, Miyazaki C, Ishii Y, et al: Efficacy of colistin combination therapy in a mouse model of pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 534-42
 - 58) Cirioni O, Ghiselli R, Orlando F, Silvestri C, Mocchegiani F, Rocchi M, et al: Efficacy of colistin/rifampin combi-

- nation in experimental rat models of sepsis due to a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strain. Crit Care Med 2007; 35: 1717-23
- 59) Cirioni O, Ghiselli R, Silvestri C, Kamysz W, Orlando F, Mocchegiani F, et al: Efficacy of tachyplestin III, colistin, and imipenem against a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strain. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 2005-10
- 60) Pantopoulou A, Giamarellos-Bourboulis E J, Raftogannis M, Tsaganos T, Dontas I, Koutoukas P, et al: Colistin offers prolonged survival in experimental infection by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: the significance of co-administration of rifampicin. Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 51-5
- 61) Montero A, Ariza J, Corbella X, Doménech A, Cabellos C, Ayats J, et al: Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 1085-91
- 62) Giacometti A, Cirioni O, Ghiselli R, Orlando F, Mocchegiani F, D'Amato G, et al: Antiendotoxin activity of antimicrobial peptides and glycopeptides. J Chemother 2003; 15: 129-33
- 63) Saslaw S, Carlisle H N, Moheimani M: Comparison of colistin-carbenicillin, colistin, and carbenicillin in *Pseudomonas* sepsis in monkeys. Antimicrob Agents Chemother 1973; 3: 118-24
- 64) Coly-Mycin[®] M Parenteral Package Insert, JHP Pharmaceuticals, LLC
- 65) Colomycin[®] Injection Package Insert, Forest Laboratories UK Ltd
- 66) Promixin[®] 1 MIU Powder for Solution for Injection Package Insert, Profile Pharma Limited
- 67) Bartlett J G, Auwaerter P G, Pham P A: The Johns Hopkins ABX Guide: Diagnosis and treatment of infectious diseases, 2nd ed. Johns and Bartlett Publishers, Massachusetts. 2010; 524-6
- 68) Mizuyachi K, Hara K, Wakamatsu A, Nohda S, Hirama T: Safety and pharmacokinetic evaluation of intravenous colistin methanesulfonate sodium in Japanese healthy male subjects. Curr Med Res Opin 2011; 27: 2261-70
- 69) <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/index.jsp>
- 70) Markou N, Markantonis S L, Dimitrakis E, Panidis D, Boutzouka E, Karatzas S, et al: Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study. Clin Ther 2008; 30: 143-51
- 71) Jimenez-Mejias M E, Pichardo-Guerrero C, Marquez-Rivas F J, Martin-Lozano D, Prados T, Pachon J: Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 212-4
- 72) Imberti R, Cusato M, Villani P, Carnevale L, Iotti G A, Langer M, et al: Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after iv colistin methanesulfonate administration. Chest 2010; 138: 1333-9
- 73) Dudhani R V, Turnidge J D, Coulthard K, Milne R W, Rayner C R, Li J, et al: Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinant of colistin activity against *Pseudomonas aeruginosa* in murine thigh and lung infection models. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 1117-24
- 74) Cai Y, Li R, Liang B, Bai N, Liu Y, Wang R: In vitro antimicrobial activity and mutant prevention concentration of colistin against *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 3998-9
- 75) Bergen P J, Li J, Nation R L, Turnidge J D, Coulthard K, Milne R W: Comparison of once-, twice- and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance: studies with *Pseudomonas aeruginosa* in an *in vitro* pharmacodynamic model. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 636-42
- 76) 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
- 77) 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
- 78) Mandell G L, Bennett JE, Dolin R: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases,

- 7th ed. Churchill Livingstone, 2010; 470
- 79) 日本腎臓学会編：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009, 東京医学社, 東京, 2009
 - 80) Etherington C, Bosomworth M, Clifton I, Peckham D G, Conway S P: Measurement of urinary N-acetyl-b-D-glucosaminidase in adult patients with cystic fibrosis: before, during and after treatment with intravenous antibiotics. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 67-73
 - 81) Hartzell J D, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al: Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1724-8
 - 82) Falagas M E, Sideri G, Vouloumanou E K, Papadatos J H, Kafetzis D A: Intravenous colistimethate (colistin) use in critically ill children without cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 123-7
 - 83) Rosanova M, Epelbaum C, Noman A, Villasboas M, Alvarez V, Berberian G, et al: Use of colistin in a pediatric burn unit in Argentina. *J Burn Care Res* 2009; 30: 612-5
 - 84) Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksall N, Ozkan H, Cetinkaya M: Colistimethate sodium therapy for multidrug-resistant isolates in pediatric patients. *Pediatr Int* 2010; 52: 410-4
 - 85) 霜島正浩：各都道府県から分離された新鮮臨床分離株80万株の各種抗菌薬に対する感受性検査成績（第5報：2006年4月～2007年3月）。*診療と新薬* 2007; 44: 787-843
 - 86) Levin A S, Barone A A, Penco J, Santos M V, Marinho I S, Arruda E A, et al: Intravenous colistin as therapy for nosocomial infectious caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1008-11
 - 87) Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsuoukou A, Alamanos I, et al: Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli critically ill patients. *Crit Care* 2003; 7: R78-83
 - 88) 館田一博：第57回日本化学療法学会西日本支部総会（名古屋），2009
 - 89) Kasiakou S K, Michalopoulos A, Soteriades E S, Samonis G, Sermaidis G J, Falagas M E: Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3136-46
 - 90) Montero M, Horcajada J P, Sorlí L, Alvarez-Lerma F, Grau S, Riu M, et al: Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection* 2009; 37: 461-5
 - 91) Lee C H, Tang Y F, Su L H, Chien C C, Liu J W: Antimicrobial effects of varied combinations of meropenem, sulbactam, and colistin on a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolate that caused meningitis and bacteraemia. *Microb Drug Resist* 2008; 14: 233-7
 - 92) Humphries R M, Kelesidis T, Dien Bard J, Ward K W, Bhattacharya D, Lewinski M A: Successful treatment of pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia and bacteraemia with a combination of high-dose tigecycline and colistin. *J Med Microbiol* 2010; 59: 1383-6
 - 93) Park Y K, Jung S I, Park K H, Cheong H S, Peck K R, Song J H, et al: Independent emergence of colistin-resistant *Acinetobacter* spp. isolates from Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64: 43-51
 - 94) Lu Q, Girardi C, Zhang M, Bouhemad B, Louchahi K, Petitjean O, et al: Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1147-55
 - 95) Reina R, Estenssoro E, Sáenz G, Canales H S, Gonzalvo R, Vidal G, et al: Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: A prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1058-65
 - 96) Pintado V, San Miguel L G, Grill F, Mejía B, Cobo J, Fortún J, et al: Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Infect* 2008; 56: 185-90
 - 97) Falagas M E, Rafailidis P I, Ioannidou E, Alexiou V G, Matthaiou D K, Karageorgopoulos D E, et al: Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 194-9
 - 98) Falagas M E, Rafailidis P I, Kasiakou S K, Hatzopoulou P, Michalopoulos A: Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1227-30
 - 99) 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: 154-60

- 100) Conway S P, Pond M N, Watson A, Etherington C, Robey H L, Goldman M H: Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 987-93
- 101) Petrosillo N, Chinello P, Proietti M F, Cecchini L, Masala M, Franchi C, et al: Combined colistin and rifampicin therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: clinical outcome and adverse events. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 682-3
- 102) 遠藤里香, 石黒信久, 菊田英明: 多剤耐性緑膿菌による慢性気管支炎の増悪に静注用コリスチン製剤が有効であった嚢胞性線維症の1例。感染症学雑誌 2005; 79: 945-9
- 103) Michalopoulos A, Kasiakou S K, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis A M, Falagas M E: Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005; 9: R53-9
- 104) Yanagihara K, Tomono K, Sawai T, Kuroki M, Kaneko Y, Ohno H, et al: Combination therapy for chronic *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infection associated with biofilm formation. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 69-72
- 105) Ganapathy H, Pal S K, Teare L, Dziewulski P: Use of colistin in treating multi-resistant Gram-negative organisms in a specialised burns unit. *Burns* 2010; 36: 522-7
- 106) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業
<http://www.nih-janis.jp/report/index.html>