

【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 改訂委員会

コリスチンの適正使用に関する指針—改訂版—

第1版：2012年4月作成
第2版：2015年5月改訂

コリスチンの適正使用に関する指針—改訂版—公表に際して

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薬）は、かつてはわが国でも臨床使用されていた抗菌薬であるが、その後、他の抗菌薬の開発とともに安全性上の問題もあったため、使用頻度が減少しわが国では発売中止に追い込まれていた。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菌感染症の治療薬などとして、広く臨床使用が行われている。わが国でも、この多剤耐性菌感染症は近年臨床的な問題となっており、同時に効果的な治療薬のないことが大きな懸案事項であった。コリスチン注射薬については、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など多くの問題が生じる可能性が危惧されてきた。日本化学療法学会では、これらの問題への取り組みの一環として、未承認薬検討委員会のなかにコリスチン検討部会を立ち上げ、その承認の可能性を模索すると同時に、未承認薬として国内で使用される状況も勘案して「コリスチンの適正使用に関する指針」を作成し、2012年4月に公表した。

コリスチン注射薬については、厚生労働省など規制当局もその必要性を認め、開発企業の公募を行ったところ、グラクソ・スミスクライン株式会社がこれに呼応し、わが国での再承認に向けての再開発が2009年から進められていた。日本人ボランティアを用いての第I相臨床試験が実施されるなど、当初は2010年中にも再承認に向けての申請が行えるかと思われていたが、諸事情によって開発に手間取り、ようやく2015年3月に承認を得て、再発売されることとなった。「コリスチンの適正使用に関する指針」についても2012年4月の初版の公表から3年を経過し、新しい基礎的研究成果や臨床成績の報告もあり、その内容を改めて調整する必要があると考えられ、今回、コリスチン注射薬の発売に合わせて改訂版の作成を行った。初版と同様、使用経験者のご意見を幅広く頂戴し、パブリックコメントも募集し、それらを反映したうえで完成させたものである。コリスチン注射薬の効果的で安全な使用を行っていただくうえで、本指針が役立つものとなることを委員会委員の全員が願っている。

公益社団法人日本化学療法学会 未承認薬検討委員会 委員長
同 コリスチンの適正使用に関する指針 改訂委員会 委員長
二木芳人（昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門）

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 改訂委員会

委員長

二木 芳人 昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

委員

館田 一博 東邦大学医学部微生物・感染症学講座

中嶋 一彦 兵庫医科大学病院感染制御部

藤村 茂 東北薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

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臨床感染症学

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

山岸 由佳 愛知医科大学病院感染症科/感染制御部

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

オブザーバー委員

元山 英勝 グラクソ・スミスクライン株式会社医薬品開発部門

略号等一覧

| 略語, 略称 | 内容 |
|------------------|--|
| AUC | 血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| BALF | Bronchoalveolar Lavage Fluid, 気管支肺胞洗浄液 |
| BUN | Blood Urea Nitrogen, 血中尿素窒素 |
| CAPD | Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, 携行式連続腹膜透析 |
| CCr | Creatinine clearance, クレアチニンクリアランス |
| CLr | Clearance in renal, 腎クリアランス |
| CLSI | Clinical and Laboratory Standards Institute, 米国臨床・検査標準協会 |
| C _{max} | 最高血漿中濃度 |
| CMS | Colistimethate, コリスチンメタンシルホン酸 |
| CRE | Carbapenem-Resistant <i>Enterobacteriaceae</i> , カルバペネム耐性腸内細菌科 |
| CRP | C-reactive protein, C-反応性タンパク |
| CVVH | Continuous Venovenous Hemofiltration, 持続的静静脈血液濾過 |
| CVVHD | Continuous Venovenous Hemodialysis, 持続的静静脈血液透析 |
| e-GFR | Estimated Glomerular Filtration Rate, 推算糸球体濾過量 |
| EUCAST | European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会 |
| fe | fraction of drug excretion in urea, 尿中排出率 |
| ICT | Infection Control Team, 感染制御チーム |
| IDSA | Infectious Diseases Society of America, 米国感染症学会 |
| <i>in vivo</i> | 生体内で (の) |
| <i>in vitro</i> | 試験管内で (の) |
| JANIS | Japan Nosocomial Infections Surveillance, 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 |
| KPC | <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase, 肺炎桿菌カルバペネマーゼ |
| LPS | lipopolysaccharide, リポ多糖体 |
| MDRP | Multi Drug Resistant for <i>Pseudomonas</i> , 多剤耐性緑膿菌 |
| MIC | Minimum Inhibitory Concentration, 最小発育阻止濃度 |
| MPC | Mutant Prevention Concentration, 耐性菌出現阻止濃度 |
| MRSA | Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 |
| MSW | Mutant Selection Window, 耐性菌選択濃度域 |
| NAG | N-acetyl- β -D-glucosaminidase |
| NDM-1 | New Delhi metallo- β -lactamase-1, ニューデリー・メタロ β -ラクタマーゼ-1 |
| PK-PD | Pharmacokinetics-Pharmacodynamics, 薬物動態-薬力学 |
| PPK | Population Pharmacokinetics, 母集団集団解析 |
| PRSP | Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> , ペニシリン耐性肺炎球菌 |
| RCT | Randomized Controlled Trial, ランダム化比較試験 |
| Ro | 累積係数 (反復 AUC _{0.24} /単回 AUC _{0.24}) |
| Rs | 累積係数 (反復 AUC _{0.24} /単回 AUC _{0.∞}) |
| SSI | Surgical Site Infection, 手術部位感染 |
| t _{1/2} | 消失半減期 |
| TDM | Therapeutic Drug Monitoring, 治療薬物モニタリング |
| t _{max} | 最高血漿中濃度到達時間 |
| VAP | Ventilator Associated Pneumonia, 人工呼吸器関連肺炎 |
| VRE | Vancomycin Resistant Enterococci, バンコマイシン耐性腸球菌 |

目 次

| | |
|--|-----|
| I. 作用機序, 抗菌活性および耐性 | 294 |
| 1. Executive Summary | 294 |
| 2. 作用機序 | 294 |
| 3. 抗菌活性 | 294 |
| 4. 耐性 | 294 |
| 5. 他系統の抗菌薬との併用効果 | 297 |
| II. 用法・用量と PK-PD | 299 |
| 1. Executive Summary | 299 |
| 2. 用法・用量 | 299 |
| 3. 代謝および排泄 | 300 |
| 4. 健康成人における血中動態 | 301 |
| 5. 敗血症患者における血中動態 (外国人データ) | 301 |
| 6. 体内分布 | 302 |
| 7. PK-PD 関連パラメータ | 302 |
| III. 安全性 | 304 |
| 1. Executive Summary | 304 |
| 2. 主な副作用 | 304 |
| 3. リスクファクター | 305 |
| 4. 特殊集団への投与 | 305 |
| 1) 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 | 305 |
| 2) 小児 | 305 |
| 5. 中止基準など | 305 |
| IV. 適応となる感染症と治療時の留意点 | 307 |
| 1. Executive Summary | 307 |
| 2. 臨床: 本邦における適応患者 | 307 |
| 3. 臨床: 各感染症ごとの留意点 | 308 |
| 1) 臨床: 血流感染症 | 308 |
| 2) 臨床: 呼吸器感染症 | 313 |
| 3) 臨床: 尿路感染症 | 314 |
| 4) 臨床: 皮膚・軟部組織感染症 | 314 |
| 5) 臨床: 腹腔内感染症 | 315 |
| 6) 臨床: 中枢神経系感染症 | 316 |
| 7) 臨床: その他の感染症 | 317 |
| V. 引用文献 | 318 |
| VI. 付録 コリスチン注射薬の投与までの手順と投与中の留意点: チェックリスト | 327 |

1. 作用機序, 抗菌活性および耐性

1. 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, クレブシエラ属, エンテロバクター属, シトロバクター属などに対しては殺菌的な抗菌作用を示すが, グラム陽性菌, バークホルデリア属, 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, ブルセラ属, 嫌気性菌などに対しては無効である。
3. 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。

2. 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⁾。コリスチンは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⁾。コリスチンの作用機序の模式図を図 1 に示す。コリスチンは, 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ドトキシンとの親和性も高く, LPS に結合しその作用を中和することが知られている。徐放性に調製されたコリスチン・マイクロスフェアを用いて, 敗血症由来のエンドトキシン吸着作用をマウスを用いて検討した結果, エンドトキシンの有意な減少が認められた⁸⁾。今後さらなる検討が行われ, コリスチンのさらなる臨床応用の可能性が広がることが望ましい。

3. 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, クレブシエラ属, エンテロバクター属, 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, グラム陽性菌, バークホルデリア属 (セパシア菌を含む), 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, ブルセラ属, 嫌気性菌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。

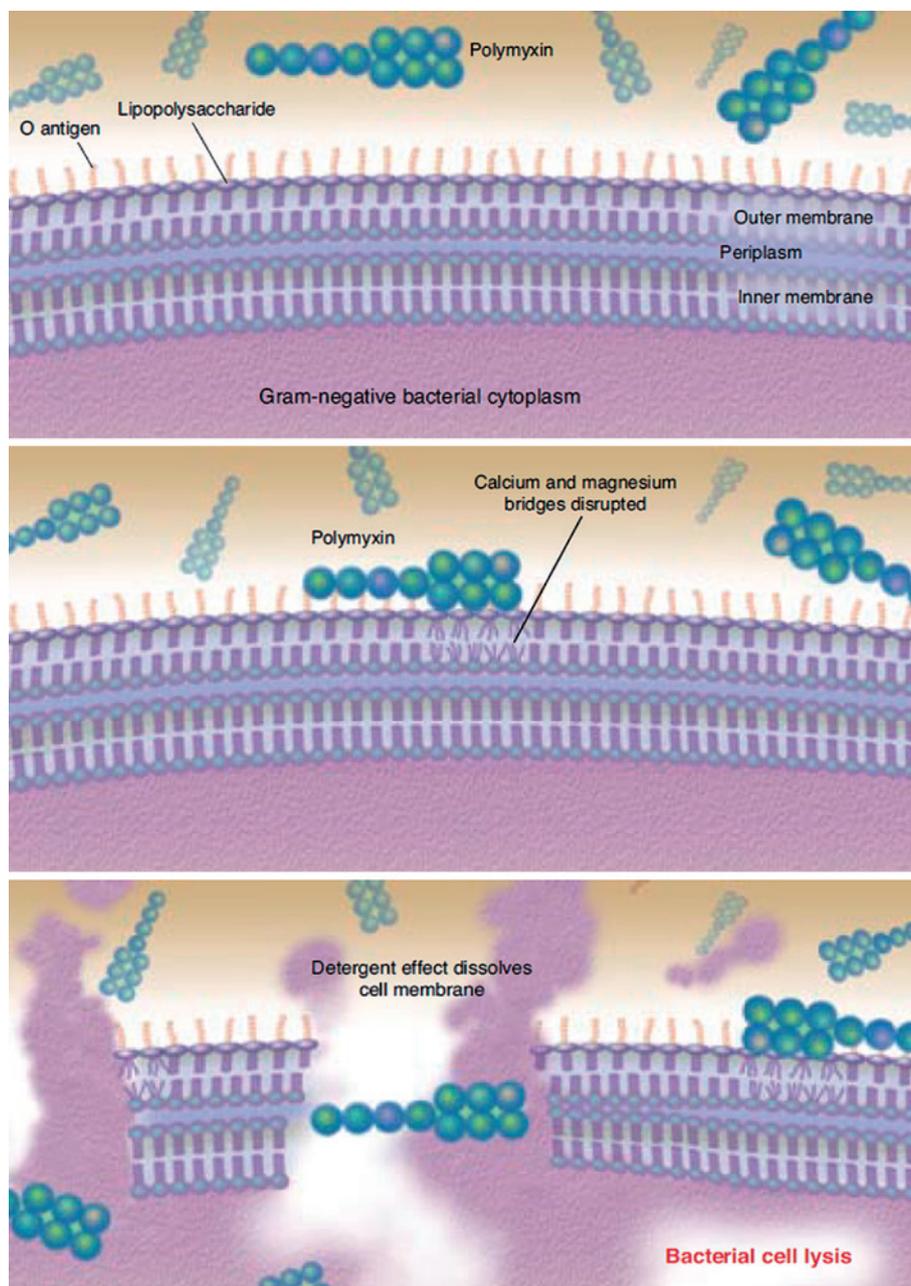
表 2 にコリスチンの代表的菌種に対するブレイクポイントを示す。米国の CLSI では, 緑膿菌に対しては MIC で 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を感性, 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を中等度耐性, 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を耐性と定義している。一方, アシネトバクター属に対しては 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を感性, 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を耐性と定義している¹⁰⁾。また, EUCAST におけるコリスチンのブレイクポイントは, 腸内細菌科とアシ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, 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を耐性と定義している¹¹⁾。

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¹²⁾。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 を産生する菌の増加が報告され問題となっている¹³⁻¹⁵⁾。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, コリスチン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¹⁶⁾。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。

4. 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¹⁷⁻²²⁾。Ko らは, 韓国で分離された 214 株のアシネトバ



©Taina Litwak 2007.Reproduced with permission.

図1. コリスチンの作用機序⁹⁾

(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細菌外膜に結合し、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ボ多糖体と相互作用する。
 (下) コリスチンは外膜より菌体内部に入り込み、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。

クター・バウマニの30.6%にコリスチン耐性が認められたと報告している¹⁸⁾。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^{21, 22)}。

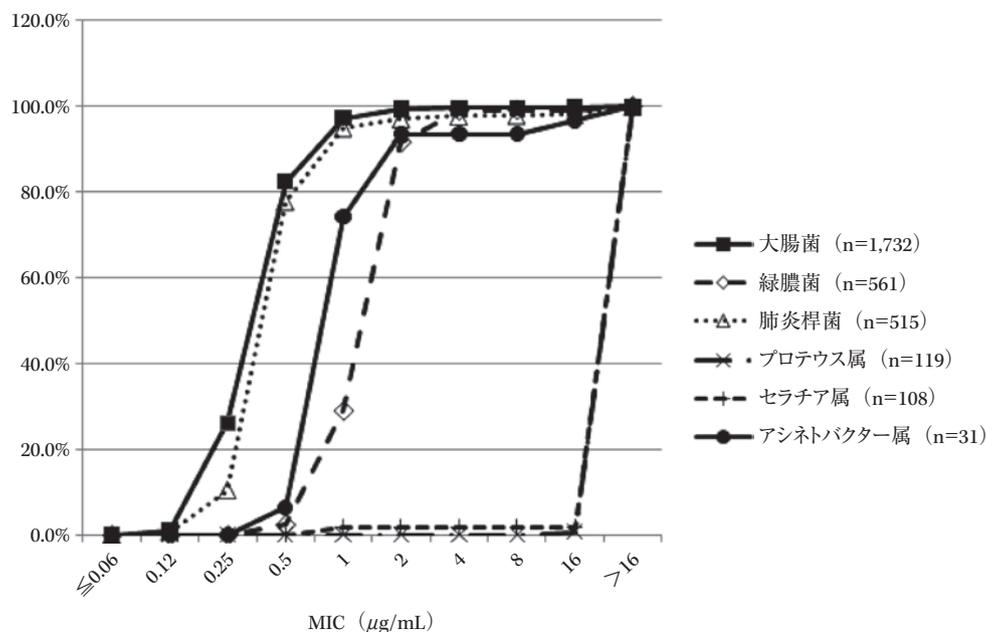
表3に主要な国のコリスチン耐性菌の出現状況を示す。緑膿菌に関しては、オーストラリアおよびドイツでそれぞれ約50および10%の分離菌株でコリスチン耐性が検出され^{5, 23)}、英国ではコリスチン長期投与患児の全員でコリスチン耐性が検出された²⁴⁾。アシネトバクター・バウマニに関しては、米国における少数例の患者から分離された菌株の

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 |
| ・プルセラ属 |
| ・嫌気性菌 |

表2. コリスチンのブレイクポイント^{10,11)}

| | 菌種 | MIC ($\mu\text{g/mL}$) | | |
|--------|-----------|--------------------------|-----|----------|
| | | 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 |

図2. 臨床分離株に対するコリスチンの抗菌活性¹²⁾

情報であるが、そのうち1報では50%の分離菌株が耐性を示した²⁸⁾。肺炎桿菌に関しては、オーストラリア、フランス等から臨床分離された菌株で、約30%の分離菌に耐性が検出されたという報告⁷⁾、およびフランスでの耐性発現の症例報告があった²⁹⁾。本邦においては、ほとんど報告がないが、緑膿菌について2株の耐性株の報告があり、今後の注意が必要である²⁵⁾。

コリスチンに対する耐性メカニズムは、コリスチン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³⁰⁾、アシネトバクター属³¹⁾、大腸菌^{32,33)}、サルモネラ属³⁴⁾、肺炎桿菌³⁵⁾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。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³¹⁾。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³⁶⁾、病原性の低下³⁷⁾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³⁸⁻⁴¹⁾。Liらは、コリスチン濃度1~10 $\mu\text{g/mL}$ 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³⁸⁾。その結果、菌数とし

表3. 主要な国のコリスチン耐性菌の出現状況

| 菌名 | 国名 | 分離年 | 情報 (MIC, $\mu\text{g}/\text{mL}$) | 出典 |
|----------------------|----------------|-----------|--|-----|
| <i>P. aeruginosa</i> | オーストラリア | 記載なし | 嚢胞性線維症患者から分離された23菌株中11株がコリスチン耐性 (MIC>128) | 5) |
| | ドイツ | 1998-1999 | 57名の嚢胞性線維症患者から分離された菌385株の約10%がコリスチン耐性 (MIC=4->128) | 23) |
| | 英国 | 1995-2000 | 平均約3年間のコリスチン投与を受けた6名の嚢胞性線維症患者からコリスチン耐性株が分離 (MIC=4->1,024) | 24) |
| | 日本 | 2008 | 岐阜県および愛知県下の医療施設の感受性サーベイランスで334株中2株がコリスチン耐性 (MIC=8, 16) | 25) |
| <i>A. baumannii</i> | 米国 | 記載なし | 1症例に高度のコリスチン耐性菌 (MIC>1,024, 治療前はMIC=0.5) | 26) |
| | 米国 | 2006-2009 | 3名の患者からコリスチン耐性菌3株が臨床分離された (MIC=4, >256, >256) | 27) |
| | 米国 | 記載なし | 11カ月間に7名の患者から分離した28株中14株がコリスチン耐性 (MIC=16-256), 耐性獲得により他の抗菌薬耐性に変化なし | 28) |
| <i>K. pneumoniae</i> | オーストラリア, フランス等 | 記載なし | 複数の国で臨床分離された高度耐性菌21株中6株がコリスチン耐性 (MIC=32- \geq 128) | 7) |
| | フランス | 2011 | NDM-1産生菌感染患者の治療中にコリスチン耐性菌が出現 (MIC=64) | 29) |

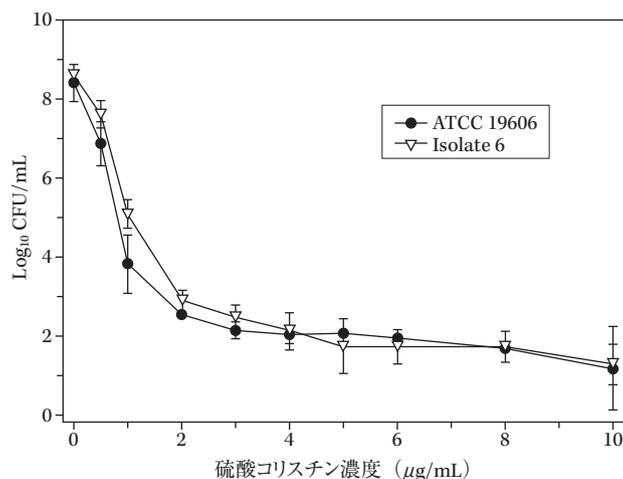


図3. コリスチンに対するアシネトバクター属のヘテロ耐性³⁸⁾
 コリスチン0.5~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を含む培地に発育するコロニー数は急激に減少するが、それ以上の濃度でも $10^1 \sim 10^2$ CFU/mLの耐性コロニーが観察される。

では少ないものの8~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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^{36,42)}。また、アシネトバクター・バウマニの臨床分離株70株を用いた報告では、コリスチンのMIC rangeは0.5~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であるが、MPC rangeは32~>128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (6株を除きすべて>128 $\mu\text{g}/\text{mL}$)との結果が得られている⁴³⁾。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。

5. 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4, 5)。

表4. 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 | 36) |
| RFP | IPM 耐性アシネトバクター | 相乗効果 | 44) |
| IPM | IPM 耐性肺炎桿菌 | コリスチン感性株で相乗効果 | 53) |
| IPM | 多剤耐性緑膿菌 | 相乗効果 | 56) |
| MEPM | MEPM 耐性アシネトバクター | 殺菌作用増加 (8/8 株) | 54) |
| MEPM | 緑膿菌, アシネトバクター | 一部の株で相乗効果 | 55) |
| TOB | 緑膿菌 (バイオフィルム) | 相乗効果 | 58) |
| MINO | IPM 耐性アシネトバクター | 90% 以上の株で相乗効果 | 60) |
| VCM | 多剤耐性アシネトバクター | 相乗効果 | 63) |
| TEIC | 多剤耐性アシネトバクター | 相乗効果 | 64) |
| TGC | 多剤耐性アシネトバクター | 相乗効果なし | 59) |

*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: メロベネム, 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5. 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 | 65) |
| RFP | 多剤耐性緑膿菌 | マウス肺炎 | 生存率改善, 血中 LPS 減少 | 66) |
| 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 | 67) |
| 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 | 68) |
| 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 | 58) |
| IPM | 多剤耐性緑膿菌 | マウス敗血症 | 菌数減少, 生存率改善 | 56) |

*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

in vitro 相乗効果の検討では, リファンピシン^{36, 44~52)}やカルバペネム系薬^{45, 53~56)}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配糖体系薬^{57, 58)}, マクロライド系薬⁴⁵⁾, テトラサイクリン系薬^{45, 59~61)}, β -ラクタム系薬⁶²⁾, グリコペプチド系薬^{63, 64)}等多岐にわたっている (表4)。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⁴⁶⁾。ブレイクポイント・チェッカーボード法 (BC プレート[®] など) 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^{63, 64)}。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^{57, 58)}。

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^{56, 58, 65~71)} (表5)。*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⁶⁶⁾。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。

II. 用法・用量とPK-PD

1. Executive Summary

1. 用法・用量は、通常、成人には、コリスチンとして1回1.25~2.5 mg (力価)/kgを1日2回、30分以上かけて点滴静注する。
2. 負荷投与 (Loading Dose) の報告例もある (未承認 用法)。
3. コリスチンのPK-PD 関連パラメータは、AUC/MIC および C_{max}/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 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。

2. 用法・用量

コリスチン注射薬の用法・用量は、通常、成人には、コリスチンとして1回1.25~2.5 mg (力価)/kgを1日2回、30分以上かけて点滴静注する⁷²⁾。

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⁷²⁾(表6)。また参考に透析患者に関する用法・用量の目安も記載する⁷³⁾(表7)。

なお、投与初期より優れた臨床効果を得るため、本薬の初回負荷投与実施の有用性が報告されている⁷⁴⁾(未承認 用法)。外国人重症感染症患者105例(血液透析患者12例および持続的腎代替療法患者4例を含む)でPPKを検討した。コリスチンとして150 mg (力価)を投与した際の定常状態における血漿中のコリスチンメタンスルホン酸およびコリスチン濃度はいずれも個人間変動が大きく、血漿中コリスチンのAUC₀₋₂₄は11.5~225 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、定常状態における24時間の平均濃度の中央値は2.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (範囲: 0.48~9.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$)であった。これらの成績からモンテカルロ・シミュレーションを行い、以下の負荷投与と維持投与が提案されている⁷⁴⁾。

<負荷投与>

コリスチン (mg) : コリスチンの定常状態での平均血清中濃度目標値 * $2 \times$ 体重 (kg)

<維持投与>(最初の維持投与は24時間後に投与する)

コリスチン (mg) : コリスチンの定常状態での平均血清中濃度目標値 * $(1.50 \times \text{CCr} + 30)$

(1日量を12時間ごともしくは8時間ごとに分割して投与する)

*本文献では2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とされている

表6. 腎機能に対応する用法・用量の目安⁷²⁾

| CCr (mL/min) | 用法・用量 |
|--------------|--|
| ≥80 | 1回1.25~2.5 mg (力価)/kgを1日2回投与 |
| 50~79 | 1回1.25~1.9 mg (力価)/kgを1日2回投与 |
| 30~49 | 1回1.25 mg (力価)/kgを1日2回または1回2.5 mg (力価)/kgを1日1回投与 |
| 10~29 | 1回1.5 mg (力価)/kgを36時間ごとに投与 |

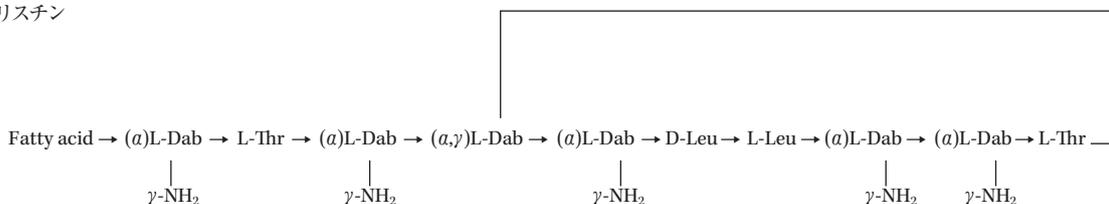
表7. 透析患者に関する用法・用量の目安⁷³⁾

| | コリスチン (mg/kg) | 1日の投与回数 | 標準1日投与量に対する割合 (%) |
|------------------------------------|---------------|-----------------|-------------------|
| 血液透析 | 1.5 | 1 ¹⁾ | 30 |
| 腹膜透析 | 1.5 | 1 ²⁾ | 30 |
| 継続的血液濾過など | | | |
| CVVH | 2.5 | 2日ごと (48 hr) | 25 |
| CVVH (1 L/hr dialysis flow rate) | 2.5 | 1 | 50 |
| CVVHD (>1 L/hr dialysis flow rate) | 2.5 | 2 | 100 |

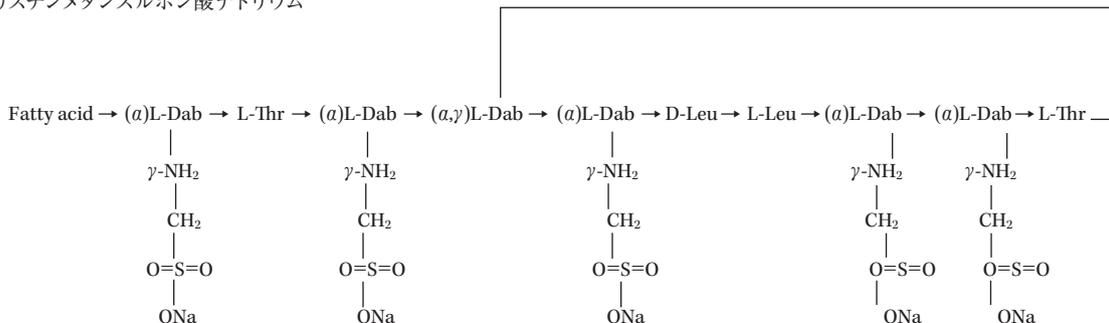
1: 透析実施日は透析終了後に投与

2: 腹膜透析では除去されないため、追加投与は不可

コリスチン



コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム



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：シアミノ酪酸

Leu：ロイシン

Thr：トレオニン

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

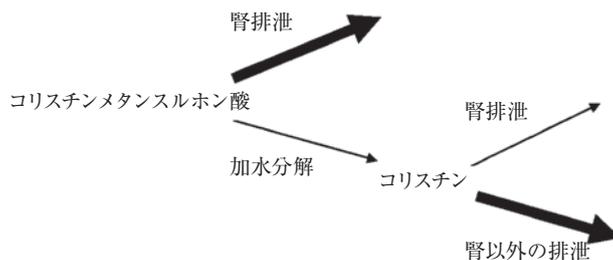


図5. コリスチンメタンサルホン酸とコリスチンの代謝イメージ³⁾

その他、多剤耐性グラム陰性桿菌による敗血症および人工呼吸器関連肺炎の患者28名を対象に、負荷投与を検討した臨床試験報告がある。初回のみ1日1回300 mg投与し、2日目以降は150 mgを12時間ごと (CCr：<50 mL/minの時は24時間ごと) に投与した場合、臨床的改善率が82.1%を示した。このうち17.8%に腎障害の副作用を認めしたが、投薬中止10日以内に全例改善した⁷⁵⁾。

その他初回負荷投与の有効性に関する臨床成績は少ないが、重症例など優位性がある場合は考慮する。具体的には、脳室炎および髄膜炎に対し、初回40 mg、以後10~20 mgを24~48時間ごとに脳室内投与するという負荷投与の報告 (未承認 適応, 用法・用量) がある⁷⁶⁾。

3. 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発揮する。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)。

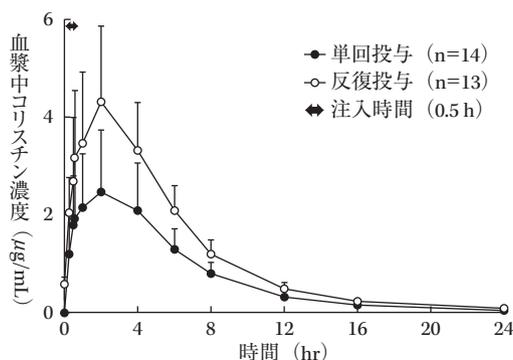
腎機能が低下した患者では、コリスチンメタンサルホン酸の腎排泄が低下し、より多くのコリスチンメタンサルホン酸がコリスチンに変換されると考えられる。したがって、腎機能低下時および腎代替療法を受けていない腎機能障

表 8. CMS 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)⁷⁸⁾

| CMS | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | t_{max} (hr) | $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) | AUC_{0-12} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) | 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} ($\mu\text{g/mL}$) | t_{max} (hr) | $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) | AUC_{0-12} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) | 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 ± 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)⁷⁷⁾

害患者では, 投与量の調節が必要である。腎機能低下時の投与法調整の目安を 4.2. の項に示した⁷²⁾。コリスチンメタンスルホン酸およびコリスチンの TDM 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。

4. 健康成人における血中動態

日本人健康成人男性 15 名 (mean ± SD: 年齢 26.3 ± 6.7 歳, 体重 65.8 ± 8.1 kg) に, 本薬をコリスチンとして 2.5 mg/kg (力価) 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 8 に, 血漿中コリスチン濃度の推移を図 6 に示す^{77, 78)}。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 ± SD) がそれぞれ 2.6 ± 1.3 $\mu\text{g/mL}$ (単回投与), 4.4 ± 1.6 $\mu\text{g/mL}$ (5 回反復投与) であった。また, $t_{1/2}$ (mean ± SD) は, それぞれ 4.0 ± 0.7 hr (単回投与), 5.0 ± 1.0 hr (5 回反復投与) であった。また, CMS およびコリスチンの尿中薬物濃度を表 9 に示す⁷⁸⁾。

なお, 日本人健康成人での本薬の薬物動態とすでに報告されている外国人健康成人の結果を比較したところ^{78, 79)}, 薬物動態に民族間差はないと考えられた (図 7)。

5. 敗血症患者における血中動態 (外国人データ)

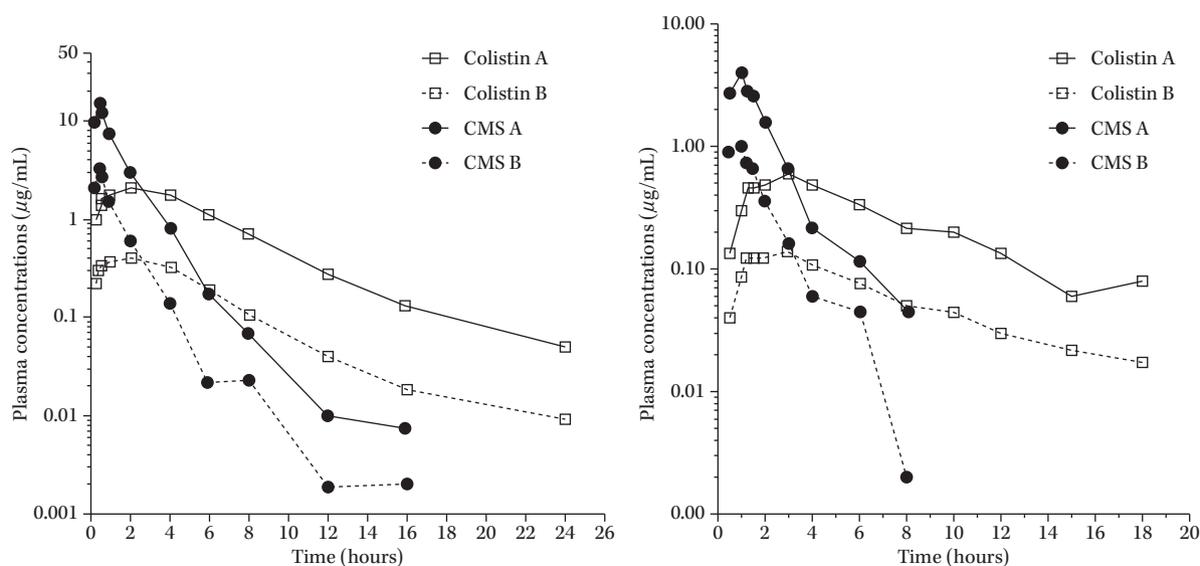
海外の成績にて, 多剤耐性グラム陰性桿菌による敗血症の成人患者 14 名に本薬を投与した際の血中動態が報告されている。300 mg/日投与時の定常状態での血漿中コリスチン濃度は, C_{max} (mean ± SD) が 2.9 ± 1.2 $\mu\text{g/mL}$, $t_{1/2}$ は 7.4

表9. CMS とコリスチンの尿中薬物濃度 (第I相臨床試験成績)⁷⁸⁾

| CMS | | | | | | |
|---------------------------------|-----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 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 [$\mu\text{g/mL}$]) | 79.8 \pm 16.7 | 20.0 \pm 6.6 | 5.5 \pm 2.1 | 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



左図: 日本人にコリスチンとして 2.5 mg/kg (力価) を 0.5 時間静脈内投与した (平均値)⁷⁸⁾
 右図: 外国人にコリスチンとして 33.3 mg (力価) を 1 時間静脈内投与した (平均値)⁷⁹⁾

図7. 日本人と外国人の健康成人に本薬を単回静脈内投与した時の血漿中 CMS A および CMS B, コリスチン A および B 濃度推移

± 1.7 hr であった⁸⁰⁾。健康成人 (5 mg/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。

6. 体内分布

多剤耐性アシネトバクター・パウマニによる髄膜炎の小児患者 1 名に, 本薬を 1 回 33 mg, 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⁸¹⁾。このほか, 成人 VAP 患者 13 名に, 本薬を 1 回 67 mg, 1 日 3 回点滴静注した場合, 投与 2 時間後の BALF からコリスチンは検出されなかったとの報告がある⁸²⁾。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。

7. 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⁸⁰⁾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, $C_{\text{max}}/$

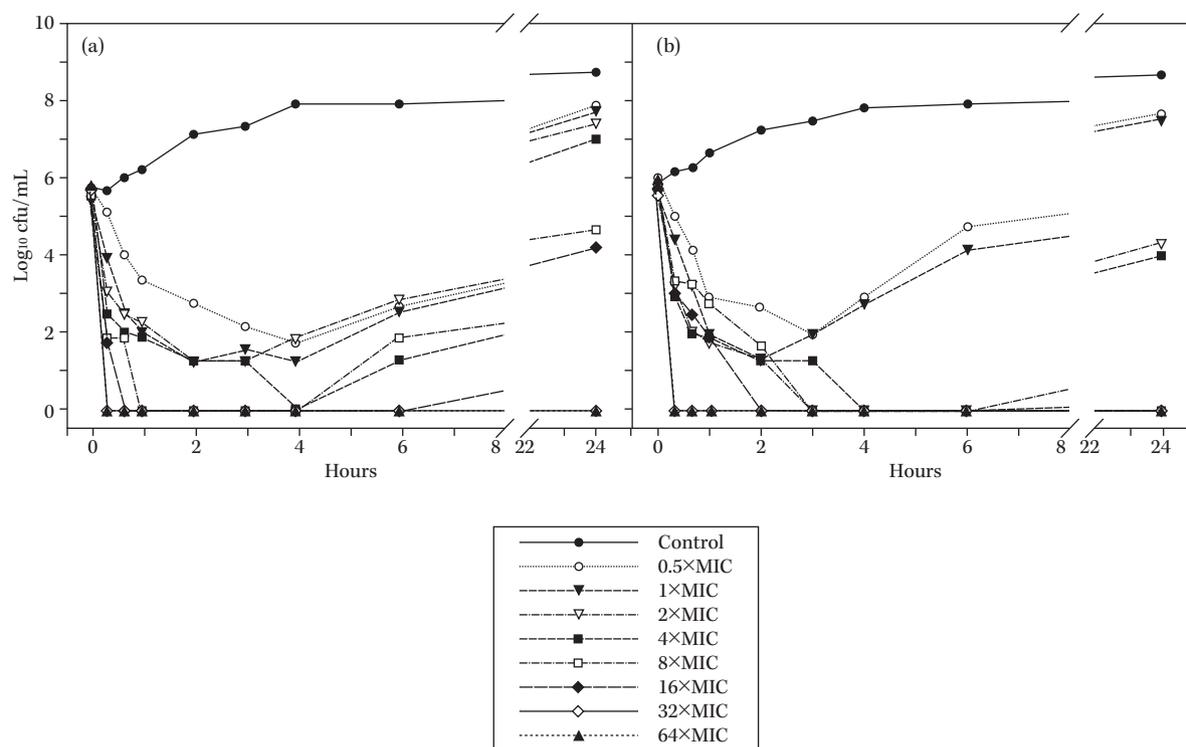


図8. 臨床分離されたアシネトバクター・バウマニ2株に対する各コリスチン濃度の時間-殺菌曲線⁶⁾

MICよりもAUC/MICであるとの報告⁸³⁾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(図8)⁶⁾からAUC/MICおよび C_{max}/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。70株に対するコリスチンのMIC rangeは $0.5\sim 2\ \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、MPC rangeは $32\sim >128\ \mu\text{g}/\text{mL}$ (6株を除きすべて $>128\ \mu\text{g}/\text{mL}$)であった⁴³⁾。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たが、8および12時間ごとに投与した時の殺菌曲線下面積は、明らかな違いは確認されなかった⁸⁴⁾。

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回の分割投与が推奨された。

III. 安全性

1. Executive Summary

1. コリスチン注射薬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. 腎障害は早期から発現することが多いので、投与開始以降3日ごとを目安に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を算定し、その結果に応じて減量や投与中止などを考慮する必要がある。
5. 本薬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。

2. 主な副作用

本薬の添付文書では、副作用に関して表10に示すものが記載されているが⁷²⁾、本薬の主な副作用は腎障害と神経障害である。

英国製品の添付文書中の腎障害発現頻度は20%であり⁸⁵⁾、本薬投与中には腎障害の発現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いとする報告^{86, 87)}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⁸⁸⁾。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。本薬投与期間中のクレアチニン値推移に関して、腎障害を発現した患者の血清クレアチニン値のピークは4.1 mg/dLで、その発現時期は中央値で投与後4日以内（25～75パーセンタイル：2.5～5日）であった。一方、本薬投与終了時の血清クレアチニン値平均は3.73 mg/dL（25～75パーセンタイル：0.64～5 mg/dL）で、投与終了後の追跡調査期間として中央値で9.5日以内（25～75パーセンタイル：7～13日）に1.16 mg/dLとほぼベースラインの値まで低下したことが報告⁷⁵⁾されている。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を算定し⁸⁹⁾、その結果に応じて投与中止などを考慮する必要がある。また、腎障害は早期から発現することが多いので、3日ごとを目安に腎機能検査を実施することが望ましい⁷²⁾。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⁹⁰⁾。

表10. 副作用

| | 器官 | 副作用名（頻度不明 ^{注1)} ） |
|-----------------------|-------|------------------------------------|
| 重大な副作用 ^{注2)} | 腎臓 | 腎不全、腎機能障害 |
| | 精神神経系 | 呼吸窮迫、無呼吸 |
| | 消化器 | 偽膜性大腸炎 |
| その他の副作用 | 腎臓 | 尿量減少 |
| | 精神神経系 | 錯乱、精神病性障害、運動失調、不明瞭発語、錯感覚、頭痛、浮動性めまい |
| | 耳 | 回転性めまい |
| | 眼 | 視覚障害 |
| | 筋骨格系 | 筋力低下 |
| | 消化器 | 悪心、嘔吐、下痢 |
| | 皮膚 | そう痒症、全身性そう痒症、蕁麻疹、発疹 |
| | 全身症状 | 過敏症反応（皮疹、血管浮腫 ^{注3)} 、発熱 |
| | 投与部位 | 注射部位反応、注射部位刺激感 |

注1)：患者を対象とした国内臨床試験を実施していないことから頻度不明とした。

注2)：重篤な事象・非可逆的な事象と判断されるもの

注3)：このような場合には投与を中止すること。

表 11. 本薬による腎障害・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 1日投与量 |
| 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 | アミノ配糖体系薬 バンコマイシン 筋弛緩薬 ACE 阻害薬 NSAIDs 利尿薬 など |

3. リスクファクター

本薬による腎障害・神経障害発現のリスクファクター^{85, 91~93)}を表 11 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。筋弛緩薬、アミノ配糖体系薬、バンコマイシンと併用する際は注意が必要である⁷²⁾。コリスチン注射薬とリファンピシンの併用療法に関する有用性が報告^{36, 44, 66)}されているが、高ビリルビン血症に関連した肝機能障害の頻度が高かったとの報告⁹⁴⁾もあり、併用する際は注意して投与する必要がある。

4. 特殊集団への投与

1) 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

CMS はヒトの胎盤関門を通過することが報告され⁹⁵⁾、妊婦また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。

CMS はヒト母乳中へ移行することが報告され⁹⁶⁾、授乳中の婦人には本薬投与中は授乳を避けさせること。

2) 小児

国内における使用経験がなく、低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない⁷²⁾。一方、海外の臨床報告で、小児の投与例が報告されている（未承認適応、用法・用量）。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 12 に示す^{97~100)}。

5. 中止基準など

腎障害発現時には、本薬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。本薬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、十分な臨床の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。

表 12. 臨床試験結果まとめ (小児患者)

| 感染症 | 対象原因菌 (菌数) | 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 | <i>A. baumannii</i> (3) <i>P. aeruginosa</i> (3) <i>K. pneumoniae</i> (2) | 7 | 7.7 歳 | 100% (7/7) | 29% (2/7) | 腎障害 0% 神経障害 0% | 97) |
| 多剤耐性グラム陰性菌感染症 熱傷患者 | <i>Acinetobacter</i> spp. (26) <i>Pseudomonas</i> spp. (20) (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% | 98) |
| 多剤耐性グラム陰性菌感染症 | <i>P. aeruginosa</i> (10), <i>A. baumannii</i> (7) | 17 | 4.4 歳 | 76% (13/17) | 27% (4/15) | 腎障害 6% (1/17) 神経障害 0% | 99) |
| VAP | | 14 | | 79% (11/14) | | | |
| カテーテル関連敗血症 | | 1 | | 100% (1/1) | | | |
| 皮膚軟部組織感染症 | | 2 | | 50% (1/1) | | | |
| 多剤耐性グラム陰性菌感染症 | <i>A. baumannii</i> (52) <i>P. aeruginosa</i> (16) <i>A. baumannii</i> + <i>P. aeruginosa</i> or <i>K. pneumoniae</i> (7) <i>K. pneumoniae</i> (1) | 87 | 2.5 歳 (中央値) | 80% (70/87 例) | 11% (10/87) | 腎障害 2% (2/87) 神経障害 2% (2/87) | 100) |

VAP : 人工呼吸器関連肺炎

IV. 適応となる感染症と治療時の留意点

1. Executive Summary

【コリスチン注射薬の適応】

<適応菌種>

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。

<適応症>

各種感染症

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- ・β-ラクタム系, フルオロキノロン系およびアミノ配糖体系の3系統の抗菌薬に耐性を示す感染症の場合にのみ本剤を使用すること。
- ・原則としてコリスチンおよび上記3系統の抗菌薬に対する感受性を確認したうえで本剤を使用すること。
- ・本剤はグラム陽性菌, プルセラ属, バークホルデリア属, ナイセリア属, プロテウス属, セラチア属, プロビデンシア属および嫌気性菌に対しては抗菌活性を示さないため, これらの菌種との重複感染が明らかである場合, これらの菌種に抗菌作用を有する抗菌薬と併用すること。

【留意点】

1. β-ラクタム系, フルオロキノロン系およびアミノ配糖体系の3系統の抗菌薬に耐性を示す感染症の場合にのみ本剤を使用すること。
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. 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。
4. 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。
5. 有効性の向上と耐性菌出現抑制のためコリスチン注射薬と他系統の抗菌薬による併用療法を積極的に検討すること。
6. 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も検討すること。
7. 腎障害の発現には十分配慮すること。投与期間中は3日ごとを目安に, クレアチニン, BUN (血中尿素窒素), 尿検査などを実施し, e-GFR を算出し判断すること。
8. 複数菌感染症には十分注意すること。
9. 本薬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。
10. 必要に応じ, 本薬における投与までの手順と投与中の留意点に関するチェックリストを活用すること (付録参照)。

2. 臨床: 本邦における適応患者

本薬の効能・効果は以下のとおりである⁷²⁾。

<適応菌種>

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。

<適応症>

各種感染症

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- ・β-ラクタム系, フルオロキノロン系およびアミノ配糖体系の3系統の抗菌薬に耐性を示す感染症の場合にのみ本剤を使用すること。
- ・原則としてコリスチンおよび上記3系統の抗菌薬に対する感受性を確認したうえで本剤を使用すること。
- ・本剤はグラム陽性菌, プルセラ属, バークホルデリア属, ナイセリア属, プロテウス属, セラチア属, プロビデンシア属および嫌気性菌に対しては抗菌活性を示さないため, これらの菌種との重複感染が明らかである場合, これらの菌種に抗菌作

用を有する抗菌薬と併用すること。

本薬は、既存の抗菌薬では効果が期待できない場合の最終救済薬の位置づけであり、腎障害など安全性上の問題(III. 2. 参照)や諸外国では耐性菌の出現(I. 4. 参照)も報告されていることから、 β -ラクタム系、フルオロキノロン系およびアミノ配糖体系の3系統の抗菌薬に耐性を示した感染症の場合にのみ本薬を使用することを原則とする。しかし、投与開始の遅れが患者の予後を左右する場合もあり、重症例で上記多剤耐性菌の関与が否定できない場合には、感染症の治療に十分な知識と経験をもつ医師などの指導の下、原因菌に対する薬剤感受性結果が判明するまで本薬を使用することができる。

3. 臨床：各感染症ごとの留意点

本薬の投与が対象になる感染症として、主に血流感染症(菌血症、敗血症など)、呼吸器感染症(肺炎、気管支炎など)、尿路感染症(膀胱炎、腎盂腎炎など)、皮膚・軟部組織感染症(SSIも含む)、腹腔内感染症(腹膜炎、腹腔内膿瘍など)、中枢神経系感染症(髄膜炎、脳膿瘍など)が考えられる。本薬の投与対象、適正使用の項目、留意点に関し、以下に記載する。

1) 臨床：血流感染症

(1) 血流感染症への本薬の適応

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、血流感染症は本薬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¹⁰¹⁾。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、本薬の適応を考えることとなる。

(2) 適正使用

本薬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、原因微生物の検索に努力する。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®など)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本薬を考慮する。尿や喀痰などから、すでに多剤耐性菌が分離されており、患者の状態がきわめて悪い場合には、救命のため本薬の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などの適切な指導の下、本薬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試験が実施されており、血流感染症に対して結果が示された臨床試験成績^{75, 86, 102~109)}を表13、表14に記載する。

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。平均投与期間は13.5日間(4~24日間)、臨床的有効率は73.1%、30日後の生存率は57.7%と良好な成績であった¹⁰³⁾。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、コリスチン注射薬と抗緑膿菌活性を有する他の抗菌薬(β -ラクタム系薬、フルオロキノロン系薬、アミノ配糖体系薬)を後向きに比較した。有効率はコリスチン群52%、対照群34%($p=0.11$)、致死率はコリスチン群26%、対照群17%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^{85, 86)}。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¹⁰⁴⁾。

有効性の向上と耐性菌出現抑制のためには積極的にコリスチン注射薬と他の抗菌薬との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、アミノ配糖体系薬ならびにスルバクタム製剤等との併用による有用性が報告されている^{47, 110)}。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¹¹¹⁾、*in vitro*での相乗効果は確認されていない⁵⁹⁾。

実際の治療に際しては、患者状態をまず把握し、本薬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。

表 13. 臨床試験結果まとめ (感染症別)

| 対象菌種 (菌数) | 臨床効果 | 血流感染症 | 呼吸器感染症 | 尿路感染症 | 皮膚軟部組織感染症 | 腹腔内感染症 | 中枢神経感染症 | 安全性 | 文献 No. |
|--|---------------|---|--------------------|---------------|---|--|--------------|---|--------|
| <i>A. baumannii</i> (39) <i>P. aeruginosa</i> (21) | 58% (35/60 例) | BSI : 78% (7/9 例) CRI : 75% (3/4 例) | PM : 25% (5/20 例) | 83% (10/12 例) | 60% (3/5 例) | 50% (2/4 例) | 80% (4/5 例) | 腎障害 37% (腎正常者 : 27%, 腎低下患者 : 58%) 神経障害 0% | 102) |
| <i>P. aeruginosa</i> (20) <i>Acinetobacter</i> spp. (6) | 73% (19/26 例) | 73% (19/26 例) | N.A. | N.A. | N.A. | N.A. | N.A. | 腎障害 14%, 神経障害 0% | 103) |
| CMS-Na 注射剤 : <i>A. baumannii</i> (21) | 57% (12/21 例) | N.A. | 57% (12/21 例) | N.A. | N.A. | N.A. | N.A. | 腎障害 24% | 87) |
| IPM/CS : <i>A. baumannii</i> (14) | 57% (8/14 例) | N.A. | 57% (8/14 例) | N.A. | N.A. | N.A. | N.A. | 腎障害 43% | |
| <i>A. baumannii</i> (28) <i>P. aeruginosa</i> (23) <i>K. pneumoniae</i> (2) | 67% (36/54 例) | BT : 60% (9/15 例) CRI : 100% (2/2 例) | PM : 56% (10/18 例) | 100% (6/6 例) | SSI : 50% (1/2 例) SD : 100% (1/1 例) | 83% (5/6 例) | 67% (2/3 例) | 腎障害 8%, 神経障害 2% | 105) |
| <i>P. aeruginosa</i> (17) <i>A. baumannii</i> (12) <i>K. pneumoniae</i> (5) <i>E. coli</i> (4) | 85% (23/27 例) | 100% (1/1 例) | PM : 78% (7/9 例) | 71% (5/7 例) | SSI : 100% (4/4 例) CL : 100% (1/1 例) | PR : 100% (3/3 例) AI : 100% (1/1 例) | N.A. | 腎障害 7% | 115) |
| <i>A. baumannii</i> (43) <i>P. aeruginosa</i> (35) | 77% (60/78 例) | 78% (7/9 例) | PM : 74% (45/61 例) | 100% (6/6 例) | N.A. | N.A. | 100% (2/2 例) | 腎障害 13%, 神経障害 1% | 107) |
| CMS-Na 注射剤 : <i>A. baumannii</i> (31) <i>P. aeruginosa</i> (29) | 75% (45/60 例) | N.A. | PM : 75% (45/60 例) | N.A. | N.A. | N.A. | N.A. | 腎障害 0%, 神経障害 2% | 116) |
| IPM : <i>A. baumannii</i> (37) <i>P. aeruginosa</i> (23) | 72% (43/60 例) | N.A. | PM : 72% (43/60 例) | N.A. | N.A. | N.A. | N.A. | 腎障害 0%, 神経障害 0% | |
| <i>P. aeruginosa</i> (10) | 80% (8/10 例) | 60% (3/5 例) | PM : 100% (3/3 例) | 100% (1/1 例) | N.A. | N.A. | N.A. | 悪心 (1 例), 神経障害 (1 例) | 104) |
| <i>P. aeruginosa</i> (14) <i>Acinetobacter</i> spp. (30) <i>K. pneumoniae</i> (8) <i>Enterobacter</i> spp. (6) <i>E. coli</i> (1) <i>S. maltophilia</i> (1) | 72% (43/60 例) | — | PM : 69% (25/36 例) | 80% (4/5 例) | — | 67% (4/6 例) | — | 腎障害 11%, 神経障害 0% | 114) |

(続)

表 13. (続き)

| 対象菌種 (菌数) | 臨床効果 | 血流感染症 | 呼吸器感染症 | 尿路感染症 | 皮膚軟部組織感染症 | 腹腔内感染症 | 中枢神経感染症 | 安全性 | 文献 No. |
|---|----------------|------------------|---|------------------|---------------|--------|---------|------------------|--------|
| CMS-Na 注射剤： <i>A. baumannii</i> (15) SBT/ABPC： <i>A. baumannii</i> (13) | 73% (11/15 例) | N.A. | 73% (11/15 例) | N.A. | N.A. | N.A. | N.A. | 腎障害 33%, 神経障害 0% | 118) |
| | 77% (10/13 例) | N.A. | 77% (10/13 例) | N.A. | N.A. | N.A. | N.A. | 腎障害 15%, 神経障害 0% | |
| <i>P. aeruginosa</i> (121) | 72% (87/121 例) | 63% (10/16 例) | PM : 65% (13/20 例) BRI : 73% (43/59 例) | 85% (11/13 例) | 73% (8/11) | N.A. | N.A. | 腎障害 8%, 神経障害 0% | 106) |
| <i>A. baumannii</i> (85) <i>P. aeruginosa</i> (38) <i>E. coli</i> (8) <i>K. pneumoniae</i> (7) | 51% (59/115 例) | 50% (7/14 例) | BR : 51% (42/82 例) | 50% (5/10 例) | N.A. | N.A. | N.A. | 腎障害 14%, 神経障害 3% | 108) |
| | | | | | | | | | |
| CMS-Na 注射剤群： <i>A. baumannii</i> (31) <i>K. pneumoniae</i> (7) <i>P. aeruginosa</i> (5) CMS-Na 注射剤/ CMS-Na 吸入剤併用群： <i>A. baumannii</i> (35) <i>K. pneumoniae</i> (5) <i>P. aeruginosa</i> (3) | 74% (32/43 例) | N.A. | 74% (32/43 例) | N.A. | N.A. | N.A. | N.A. | 腎障害 19%, 神経障害 0% | 117) |
| | | | | | | | | | |
| CMS-Na 注射剤： <i>P. aeruginosa</i> (26) CFPM, TAZ/PIPC, MEPM： <i>P. aeruginosa</i> (26) | 65% (17/26 例) | 65% (17/26 例) | N.A. | N.A. | N.A. | N.A. | N.A. | 腎障害 0%, 神経障害 0% | 109) |
| | | | | | | | | | |

N.A. : 該当せず, — : 不明 (文献に記載されていない), BSI : 原発性血流感染症, CRI : カテーテル関連感染症, BT : 菌血症, PM : 肺炎, BRI : 気管支感染症, BR : 急性気管支炎, SSI : 手術部位感染症, SD : 皮膚・皮下組織感染症, PR : 腹膜炎, AI : 腹部感染症, CL : 蜂巣炎
 CMS-Na : コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム, IPM : イミペネム, CFPM : セフェピム, TAZ/PIPC : タゾバクタム/ピペラシリン, MEPM : メロペネム/IPM/CS : イミペネム/シラスタチン, SBT/ABPC : スルバクタム/アンピシリン

表 14. 臨床試験結果まとめ (単独投与, 併用投与別)

| 感染症 | 対象菌種 (菌数) | 併用療法 | N | 臨床効果 | 安全性 | 文献 No. |
|--|---|--|----------|------------|---|--------|
| 肺炎, UTI, 原発性血流感染症, 中枢神経系感染症, 手術部位感染症など | <i>A. baumannii</i> (39) <i>P. aeruginosa</i> (21) | 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% | 102) |
| | <i>P. aeruginosa</i> (31) | 単独投与 | 31 | 52% | 腎障害 23%, 神経障害不明 | 86) |
| 多剤耐性グラム陰性菌感染症 | <i>P. aeruginosa</i> (8) <i>K. pneumoniae</i> (1) | + BIPM, CAZ, PIPC, TAZ/PIPC | 9 | 89% * | 血清クレアチニン・BUN 上昇 (1例) 味覚障害 (1例) | 125) |
| | <i>P. aeruginosa</i> (71) | 単独 | 36 | 100% | 軽症神経障害: 92% 重篤神経障害: 3% BUN は有意に上昇 | 119) |
| 嚢胞性繊維症における急性性呼吸器増悪 | <i>P. aeruginosa</i> (23) | + AZT, azlocillin, PIPC, CAZ, IPM/CS, CPMX | 35 | 100% | 軽症神経障害: 100% クレアチニンは有意に上昇 BUN は有意に上昇 | 120) |
| | | 全体 | 23 | 61% | 腎障害判定不能, 神経障害: 4.3% | |
| | | 単独投与 + AMK, β -ラクタムなど | 10 13 | 60% 62% | | |
| 肺炎, 菌血症など | <i>A. baumannii</i> (5) <i>P. aeruginosa</i> (9) <i>K. pneumoniae</i> (2) <i>S. maltophilia</i> (1) | 単独投与 | 14 | 86% | 腎障害 0%, 神経障害不明 | 121) |
| | | + MEPM | 57 | 68% | 腎障害 7%, 神経障害不明 | |
| 肺炎, 菌血症など | <i>A. baumannii</i> (71) <i>P. aeruginosa</i> (9) | 全体 | 78 | 81% | 腎障害 31%, 神経障害 0% | 122) |
| | | 単独投与 | 33 | 85% | | |
| | | + VCM, AGs, MNZ, カルバペネム | 45 | 78% | | |
| | | 全体 | 258 | 79% | | |
| | | 単独投与 | 36 | 83% | | |
| 肺炎, 菌血症, 腹腔内感染症など | <i>A. baumannii</i> (170) <i>P. aeruginosa</i> (68) <i>K. pneumoniae</i> (18) <i>E. cloacae</i> (1) <i>S. maltophilia</i> (1) | + MEPM | 162 | 83% | 腎障害 10%, 神経障害不明 | 123) |
| | | + TAZ/PIPC | 17 | 65% | | |
| | | + SBT/ABPC | 12 | 75% | | |
| | | 全体 | 258 | 79% | | |
| | | 単独投与 | 36 | 83% | | |

(続く)

表 14. (続き)

| 感染症 | 対象菌種 (菌数) | 併用療法 | N | 臨床効果 | 安全性 | 文献 No. |
|--------------------------|----------------------------|------------------------------|-----|----------|-----------------|--------|
| 気管支感染症, 肺炎, 菌血症, 尿路感染症など | <i>P. aeruginosa</i> (121) | 全体 | 121 | 72% | 腎障害 8%, 神経障害 0% | 106) |
| | | 単独投与 | 37 | 73% | | |
| | | + AGs | 57 | 72% | | |
| | | + β -ラクタム | 25 | 72% | | |
| | | + QLs | 8 | 75% | | |
| 肺炎, 皮膚軟部組織感染症など | <i>A. baumannii</i> (79) | + カルバペネム | 8 | 66% | 安全性データ不明 | 124) |
| | | 単独投与 | 46 | 致死率: 24% | | |
| | | + TGC, カルバペネム, SBT, AGs, RFP | 33 | 致死率: 24% | | |

UTI: 尿路感染症

AZT: アザクタム, CAZ: セフトジジム, IPM/CS: イミペネム/シラスタチン, CFPX: シプロフロキサチン, AMK: アミカシン, MEPM: メロペネム, VCM: バンコマイシン, AGs: アミノ配糖体系, MNZ: メトロニダゾール, TAZ/PIPC: タゾバクタム・ピペラシリン, SBT/ABPC: スルバクタム・アンピシリン, QLs: キノロン系, TGC: チダサイクリン, RFP: リファンピリン, BIPM: ビアペネム, PIPC: ピペラシリン

*: 細菌学的効果

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、ドレナージ等（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薬の適応

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、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、本薬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、真の原因菌が何かを見極める。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、本薬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は、患者の状態を勘案のうえ、コリスチン以外の抗菌薬の併用で有効性を十分期待できる場合には、まず従来の抗菌薬の併用を試みる。ただし、コリスチンの感受性が確認され、必要と判断された場合には、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などに相談のうえ、本薬の早期投与も検討する。あらかじめ、分離されている細菌の感受性試験を繰り返し実施し、使用可能な抗菌薬を検討しておくことは重要である。同時に耐性緑膿菌用チェッカーボード法（BCプレート®など）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。コリスチン耐性アシネトバクター属の報告^{18,112)}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中にコリスチンが検出されなかったとする報告⁸²⁾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¹¹³⁾。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注射薬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言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^{75, 87, 102, 105, 106, 108, 114~118)}を表13に示す。一方、欧米ではコリスチン注射薬と他系統の抗菌薬との併用に関する臨床成績^{106, 119~124)}もあるので表14に示す。併用療法に関するエビデンスは十分とは言えないが、呼吸器感染症に対し多くの場合併用療法が実施され、62~83%の有効率を示している。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^{104, 125, 126)}。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、実臨床ではコリスチン注射薬と他系統の抗菌薬との併用が求められることが多く、本薬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¹²⁷⁾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、欧州におけ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¹²⁸⁾。なお、吸入に関しては未承認適応、用法・用量という点に留意する。

・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：コリスチンとして17~33 mg（50万~100万単位）を1日2回投与する〔最大67 mg/日（200万単位）〕

≥2歳および成人：コリスチンとして33~67 mg（100万~200万単位）を1日2~3回投与する〔最大200 mg/日（600万単位）〕

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、本薬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) 尿路感染症への本薬の適応

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。本薬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^{102,104~108,114,115)}を表13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¹⁰⁶⁾。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。

コリスチン注射薬と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14)。フルオロキノロン系薬、アミノ配糖体系薬、カルバペネム系薬、セフェム系薬、リファンピシン等の有効性が報告されている^{47,110)}。本薬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®など)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¹²⁹⁾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：皮膚・軟部組織感染症

(1) 皮膚・軟部組織感染症への本薬の適応

市中皮膚感染症の主要な原因菌は、黄色ブドウ球菌や化膿性レンサ球菌などであり、院内で発生する皮膚感染症でもMRSAが大部分を占める。このため、一般に皮膚感染症の治療にコリスチンの応用が必要な症例はごく限られる。

2013年JANISの全入院部門の成績では皮膚・軟部組織由来の検体で細菌が分離された耐性菌新規感染症患者2,116人のうち、MRSAが分離された者は2,103人、PRSPが8人、MDRPは5人であったとされる。一方、手術創では全1,808人のうち、MRSAが1,802人、MDRP6人であった。同様に2013年JANIS SSI部門の表層、深部切開創では総分離菌株数4,581株のうち、エンテロコッカス・フェカーリス620株(うちVRE2株)、黄色ブドウ球菌560株(うちMRSA360株)、緑膿菌471株、エンテロバクター・クロアカ343株、バクテロイデス・フラジリス320株と報告されている¹³⁰⁾。

一方、熱傷創感染の原因菌に関しては、海外からいくつかの報告があり、グラム陽性菌のみならず、グラム陰性菌の重要性が指摘されている^{131~133)}。グラム陰性菌では緑膿菌、肺炎桿菌、アシネトバクター・バウマニ、エンテロバクター属、プロテウス属、大腸菌などが多いとされる¹³⁴⁾。また、緑膿菌やアシネトバクター・バウマニの半数前後がコリスチンを除く他の抗菌薬に耐性化していたとの報告もあり、注意を要する¹³²⁾。

皮膚・軟部組織感染症の原因菌で本薬の効果を期待できるものは少ない。多剤耐性緑膿菌やその他の多剤耐性を獲得したグラム陰性桿菌感染症が原因となっている皮膚感染症やSSIの症例が本薬の適応となる。

(2) 適正使用

病巣から分離された多剤耐性グラム陰性菌が原因菌となっているか否か、見極めを要する。分離菌量やグラム染色

での食食像などが参考になる。原因菌ではなく、保菌状態と判断されれば、本薬による除菌を行うべきではない。

多剤耐性グラム陰性菌が皮膚感染症の原因菌と判断された患者においては、患者の状態を勘案のうえ、コリスチン以外の抗菌薬の併用で有効性を十分期待できる場合には、まず従来の抗菌薬の併用を試みる。ただし、コリスチンの感受性が確認され、必要と判断された場合には、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などに相談のうえ、本薬の投与も検討する。あらかじめ、分離されている細菌の感受性試験を繰り返し実施し、使用可能な抗菌薬を検討しておくことは重要である。同時に耐性緑膿菌用チェッカーボード法 (BCプレート® など) 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。

皮膚感染症の場合、抗菌療法とともに可能な限りデブリドマンを施行し感染巣のコントロールを行う。SSI の場合でも同様に、ドレナージや切開・排膿を行うべきである。

(3) 使用上の注意

多剤耐性グラム陰性菌による皮膚感染症や SSI に対するコリスチン注射薬の多施設ランダム化比較試験はない。小規模のコホート研究がわずかにみられるのみである。したがって、十分に質の高いエビデンスはないのが現状である^{102, 105, 106, 115)} (表 13)。皮膚・軟部組織の多剤耐性緑膿菌感染症で 11 例中 8 例に良好な臨床効果が得られ、5 例で除菌に成功したとの報告がある¹⁰⁶⁾。また、SSI で 5 例中 3 例、あるいは 4 例中 4 例で良好な臨床効果が得られたとの報告もある^{102, 115)}。併用療法に関するエビデンスは十分とは言えないが、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、コリスチン注射薬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。治療期間についても十分なエビデンスはなく、おのおのの症例で慎重に経過を観察しながら治療終了の決定をする必要がある。

5) 臨床：腹腔内感染症

(1) 腹腔内感染症への本薬の適応

腹腔内感染は肝硬変などの特発性腹膜炎や CAPD に関連の明らかな消化管穿孔などのない一次性腹膜炎と消化管穿孔や重症急性膵炎の壊死部の感染、縫合不全などにより生じる二次性腹膜炎、および二次性腹膜炎に対する手術などや抗菌薬治療後に生じる明確な膿瘍などがみられずドレナージをすべき感染巣が明らかでない三次性腹膜炎に分類され、特に三次性腹膜炎では耐性菌がしばしば検出される。院内発症の腹膜炎では約 20% 程度がグラム陰性桿菌であり、大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクター属、緑膿菌の検出が上位を占め、多剤耐性を獲得した緑膿菌、アシネトバクター属、他の抗菌薬が無効な CRE などによる腹腔内感染症が本薬の適応となる。

JANIS における全入院患者部門の耐性菌新規感染症患者の感染症名別内訳の報告では、2012 年、2013 年での消化器系の感染症は多剤耐性緑膿菌がそれぞれ 11 例、13 例、多剤耐性アシネトバクターはいずれも 0 例であった。これは消化器系感染症患者の 2012 年の 1,162 例、2013 年に検出された 980 例のうち 0.9% と 1.3% に相当する。また、JANIS の検査部門からカルバペネム耐性腸内細菌では 2013 年ではカルバペネム系抗菌薬に対する腸内細菌科 9 菌種全体の抗菌薬感受性率は、イミペネム非感性が 0.6%、メロペネム非感性は 0.3% であった¹³⁰⁾ としているが、腹腔内感染での占める割合に関しては大規模な国内でのサーベイランスはなく、現在のところ明確でない。

(2) 適正使用

腹腔内感染では感染源のコントロールが重要である。特に耐性菌による腹腔内感染では抗菌薬のみでは奏功しない場合が多いため、ドレナージなどによる感染巣のコントロールを積極的に行う。KPC 産生肺炎桿菌による腹腔内感染ではドレナージの非実施は治療失敗との関連を示している¹³⁵⁾。ドレナージと併せて、ドレーンからの排液の培養検査を行い、他の抗菌薬が有効であるかの判断のうえ、効果が不十分な際にのみ本薬の投与を考慮すべきである。

(3) 使用上の注意

腹腔内感染に対する有効性の報告は多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター属、CRE など区別や併用薬の有無は示されていないものもあり、併用療法の効果性のエビデンスは明確ではない。また、腹腔内感染では耐性グラム陰性桿菌以外に、偏性嫌気性菌や MRSA などの他の菌との混合感染も生じることがあるため、それらに対する治療も行うことを考慮する必要がある。本薬による腹腔内感染への治療の有効性を示した RCT は示されておらず、多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター属、CRE などにおける症例報告としてのみその有効性が示されており、有効性は 50~100% と報告されている^{102, 105, 114, 115)} (表 13)。腹腔内感染において、Levin らは多剤耐性緑膿菌 1 例、多剤耐性アシネトバクター・バウマニ 3 例の腹腔内感染で本薬の単独使用投与により 2/4 例 (50%) の有効性であった¹⁰²⁾ としている。また、Kasiakou らは 54 例のアシネトバクター・バウマニ、緑膿菌などの多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症のうち、6 例の腹腔内感染の報告を行っており、5/6 例 (83.3%) に有効であった¹⁰⁵⁾ としているほか、Linden らは肺炎、菌血症など 23 例の重症患者のうち、6 例の多剤耐性緑膿菌による腹腔内感染 (腹膜炎 2 例、腹腔内膿瘍 2 例、

胆管炎2例、そのうち3名は肺炎を併発)では5/6例(83.3%)に有効であった¹²⁰⁾としている。その他、Falagasらは腹腔内感染4/4例(100%)¹¹⁵⁾、Pintadoら4/6例(66.7%)¹¹⁴⁾の報告がある。CREによる腹腔内感染への治療効果を示した報告では、Di Carloらは、KPC産生肺炎桿菌に対し、全例コリスチンとチゲサイクリンの併用治療を行っている。腹腔内膿瘍15例、縫合不全8例、創感染4例、腹膜炎3例の合計30例において生存率は60%であった。コリスチン5 mg/kg/日とチゲサイクリン(初回ローディング100 mg、以後維持量50 mg/回、1日12時間おき、重症ではローディング200 mg、維持量100 mg)の併用をしており、高用量チゲサイクリンは死亡率の低下、高APACHE IIスコアおよび人工呼吸器関連肺炎と菌血症の合併は死亡率の上昇と関連があった¹³⁵⁾としている。本薬を使用する際は、コリスチンへの感受性とチェッカーボード法(BCプレート®など)により併用療法の相乗・相加効果も積極的に確認することが望ましい。

副作用として最も注意が必要なものとしては腎障害である。Levinらは腎機能正常者の27%でクレアチニン値が上昇(0.9 ± 0.6 mg/dL)し、腎機能に異常を有する患者では58%にクレアチニン値の上昇(1.5 ± 1.4 mg/dL)を来したと報告¹⁰²⁾しているほか、Kasiakouらは50%以上またはクレアチニン1.3 mg/dL以上の上昇が4/50例(8%)にみられた¹⁰⁵⁾としている。また、コリスチンによる腎障害のみならず、他に腎障害を来す抗菌薬などとの併用にも留意する。

また、本薬の汎用、長期投与は耐性を生じさせるリスクを伴う。1,304例のコリスチン耐性腸内細菌科検出例(院内獲得35.7%、市中獲得64.3%)の解析において院内獲得事例ではコリスチンの使用量とコリスチン耐性検出との関連があることが報告されている¹³⁶⁾。膿瘍ドレナージなど感染源のコントロールがなされ経過が良好であれば、早期の抗菌薬の中止も可能であり、本薬継続の必要性について評価を行う必要がある。

6) 臨床：中枢神経系感染症

(1) 中枢神経系感染症への本薬の適応

中枢神経系感染症には、髄膜炎、脳炎、脳膿瘍の病態があげられる。髄膜炎におけるグラム陰性桿菌の割合は約15%で、最近ではアシネトバクター属や緑膿菌が増加傾向にある¹³⁷⁾。2013年JANISの検査部門の調査では、髄液3,117検体中2.7%が緑膿菌、1.8%がアシネトバクター属菌であったと報告されている¹³⁰⁾。グラム陰性菌による髄膜炎は適切な治療がされなかった場合予後が悪い¹³⁸⁻¹⁴¹⁾。本薬は多剤耐性グラム陰性菌が関与する中枢神経系感染症が良い適応となる。経静脈投与した場合の髄液移行率については、多剤耐性アシネトバクター・バウマニによる髄膜炎小児例に本薬をコリスチンとして1回33 mg(100万単位相当)、1日4回点滴静注した場合髄液移行率は25%であったと報告⁸¹⁾されている。

(2) 適正使用

髄液や抜去した中枢神経系内留置医療器具、血液培養などから多剤耐性グラム陰性桿菌が検出された場合は治療対象となる。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、治療開始の遅れは予後を左右するため迅速な対応が求められる。

(3) 使用上の注意

髄膜炎の臨床試験は、肺炎は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。中枢神経系感染症における代表的な臨床試験結果を表13に示す^{102, 105, 107)}。コリスチン注射薬との併用療法についてはいくつかの報告がされているものの結論はでておらず、症例ごとに選択薬が検討されることになる。一般的に多剤耐性グラム陰性菌感染症に対するコリスチン注射薬との併用薬はフルオロキノロン系薬、アミノ配糖体系薬、カルバペネム系薬、セフェム系薬、リファンピシン等の有効性が報告されている^{47, 110)}が、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®など)で効果を確認しておくことが望ましい。さらに中枢神経系感染症に対する治療の際は髄液移行性も考慮して選択されるべきである。脳膿瘍の治療では可能な限り外科的治療を考慮する。脳膿瘍に対して本薬の全身投与、髄腔内投与、局所洗浄を行った症例報告などがあるが、使用経験は十分ではない¹⁴²⁾。

用法・用量は、コリスチンとして1回1.25~2.5 mg/kg/日を1日2回、静脈内投与する。本薬の投与期間は、発熱などの全身症状、CRP値などの炎症マーカー、髄液所見などから総合的に判断するが、一般的にグラム陰性桿菌の場合には21~28日は必要であるとされている^{143, 144)}。特に新生児の場合にははじめに髄液培養が陰性化してから2週間以上、または3週間以上、なるべく長めに投与することが推奨される¹⁴³⁾。

シャント留置例における中枢神経系感染症では、留置医療器具などに伴うバイオフィルムの形成が難治化に関与する独立した予後不良因子でもある¹⁴⁵⁾ため可能な限りシャントを抜去し、必要があれば再留置することが推奨される^{143, 146)}。また、脳室・髄腔内シャント感染では、抗菌薬の全身投与に加えて、除菌が困難な場合やシャント除去困難な場合は、脳室内または髄液腔内に抗菌薬を投与する場合もある¹⁴³⁾が、その有効性や安全性については十分なデータ

の蓄積はない（未承認適応，用法・用量）。本薬による脳室内・髄腔内投与に関する報告は症例報告あるいは少数のケースシリーズしかない^{139, 147, 148}。最近の報告では，Falagasらが23例について報告した¹⁴⁹。Imbertiらは成人，小児，新生児を含む別の67例についてまとめている^{110, 137, 145, 147, 149-172}。それによると，対象者の70%に脳室外ドレナージが施行されており，原因菌ではアシネトバクター・バウマニが72.8%と最多で，本薬や他の抗菌薬の全身投与にもかかわらず改善が認められない場合に脳室内・髄注内投与がされていた¹³⁷。投与期間は中央値20（2～56）日で，菌消失までの中央値は3.5（1～15）日，臨床的・微生物学的改善率は90.2%であった¹³⁷。有害事象は15.4%でみられ無菌性髄膜炎の病態を呈し，けいれん，馬尾症候群，上肢のしびれであった¹³⁷。投与量についてはこれまでの報告では1.6～40 mgの範囲であった。米国感染症学会（IDSA）のガイドラインでは，脳室内で1日10 mgが推奨されている¹⁴³。初回40 mg，以後10～20 mgを24～48時間ごとに投与するという負荷投与の報告もある⁷⁶。投与の実際は，頭蓋内圧の上昇を避けるために本薬投与前に投与量と等量の髄液を事前に採取しておき，脳室外ドレナージは可能な限り少なくとも1時間は閉鎖しておくのがよい¹³⁷。コリスチンメタンサルホン酸塩はリザーバーや直接腰椎穿刺による投与で閉鎖システムの場合には，突発的な髄液流出がない限りコリスチンの蓄積が起りうる。本薬単独使用での脳室内・髄腔内投与が有効であるかどうかに関する十分なデータはないが，原因菌は血中や他の組織内に存在すると考え，経静脈投与を併用するべきである¹³⁷。

シャント感染例におけるシャント再留置のタイミングは，培養検査を繰り返し行い，培養陰性化10日間は抗菌薬を継続してから再シャント術を行う¹⁴³。グラム陰性菌によるシャント感染では培養陰性後も10～14日間は抗菌薬を投与してから再シャント術を行う¹⁴³。

7) 臨床：その他の感染症

(1) その他の感染症への本薬の適応

血流感染症，呼吸器感染症，尿路感染症，皮膚・軟部組織感染症，腹腔内感染症，中枢神経系感染症以外に多剤耐性グラム陰性桿菌感染症に対するコリスチンの治療成績として，耳鼻科領域感染症^{102, 106}，関節炎¹⁰⁶，骨髓炎¹¹⁵の症例報告がある。本薬の適応は各種感染症であり，これら感染症に対しても本薬の適応になる可能性がある。しかしながら，これらの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。

V. 引用文献

- 1) 小山康夫, 黒澤秋雄, 土屋 厚, 高久田金助: 土壤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 re-emerging 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) Nanjo Y, Ishii Y, Kimura S, Fukami T, Mizoguchi M, Suzuki T, et al: Effects of slow-releasing colistin microspheres on endotoxin-induced sepsis. J Infect Chemother 2013; 19: 683-90
- 9) Arnold T M, Forrest G N, Messmer K J: Polymyxin antibiotics for gram-negative infections. Am J Health Syst Pharm 2007; 64: 819-26
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational Supplements. CLSI document M100-S21. CLSI, Wayne, PA, 2013
- 11) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)
http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) Nordmann P, Cuzon G, Naas T: The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing bacteria. Lancet Infect Dis 2009; 9: 228-36
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) Johansen H K, Moskowitz S M, Ciofu O, Pressler T, Hoiby N: Spread of colistin resistant non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* among chronically infected Danish cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2008; 7: 391-7
- 20) 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
- 21) 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
- 22) Matthaiou D K, Michalopoulos A, Rafailidis P I, Karageorgopoulos D E, Papaioannou 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
- 23) Schülin T: *In vitro* activity of the aerosolized agents colistin and tobramycin and five intravenous agents against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients in southwestern Germany. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 403-6
- 24) Denton M, Kerr K, Mooney L, Keer V, Rajgopal A, Brownlee K, et al: Transmission of colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* between patients attending a pediatric cystic fibrosis center. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 257-61
- 25) 藤原将祐, 水永真吾, 野村伸彦, 満山順一, 橋渡彦典, 山岡一清, 他: 岐阜県及び愛知県下において分離された緑膿菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス (2008年)。 *Jpn J Antibiot* 2012; 65: 15-26
- 26) Doi Y, Husain S, Potoski B A, McCurry K R, Paterson D L: Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 980-2
- 27) O'Hara J A, Ambe L A, Casella L G, Townsend B M, Pelletier M R, Ernst R K, et al: Activities of vancomycin-containing regimens against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2103-8
- 28) Lesho E, Yoon E J, McGann P, Snesrud E, Kwak Y, Milillo M, et al: Emergence of colistin-resistance in extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* containing a novel pmrCAB operon during colistin therapy of wound infections. *J Infect Dis* 2013; 208: 1142-51
- 29) Arpin C, Noury P, Boraud D, Coulange L, Manetti A, André C, et al: NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* resistant to colistin in a French community patient without history of foreign travel. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 3432-4
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) Li J, Nation R L, Owen R J, Wong S, Spelman D, Franklin C: Antibiograms of multidrug-resistant clinical *Acinetobacter baumannii*: promising therapeutic options for treatment of infection with colistin-resistant strains. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 594-8
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
 - 41) 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
 - 42) 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
 - 43) 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
 - 44) 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
 - 45) 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
 - 46) 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
 - 47) 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
 - 48) 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
 - 49) Giamarellos-Bourboulis E J, Karnesis L, Giamarellou H: Synergy of colistin with rifampin and trimethoprim/sulfamethoxazole on multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 259-63
 - 50) 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
 - 51) 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
 - 52) 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
 - 53) 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
 - 54) 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
 - 55) 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
 - 56) 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
 - 57) 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
- 58) 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
 - 59) 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
 - 60) 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
 - 61) 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
 - 62) 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
 - 63) 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
 - 64) 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
 - 65) 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
 - 66) 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
 - 67) Cirioni O, Ghiselli R, Orlando F, Silvestri C, Mocchegiani F, Rocchi M, et al: Efficacy of colistin/rifampin combination in experimental rat models of sepsis due to a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strain. Crit Care Med 2007; 35: 1717-23
 - 68) 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
 - 69) 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
 - 70) 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
 - 71) 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
 - 72) オルドレブ® 点滴静注用 150mg 添付文書, 2015年3月作成 (第1版), グラクソ・スミスクライン
 - 73) 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
 - 74) Garonzik S M, Li J, Thamlikitkul V, Paterson D L, Shoham S, Jacob J, et al: Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 3284-94
 - 75) Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada M L, Coppolecchia S, et al: High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. Clin Infect Dis 2012; 54: 1720-6.
 - 76) Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Katsouda E, Ioannidis I, Andreou A, et al: Successful treatment of extensively

- drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis with intraventricular colistin after application of a loading dose: a case series. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41: 480-3
- 77) 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, Erratum 2015; 31: 593-4
- 78) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 審査報告書・申請資料概要. オルドレブ点滴静注用 150mg
<http://www.pmda.go.jp/index.html>
- 79) Gobin P, Lemaître F, Marchand S, Couet W, Olivier J C: Assay of colistin and colistin methanesulfonate in plasma and urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1941-8
- 80) 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
- 81) Jiménez-Mejías M E, Pichardo-Guerrero C, Márquez-Rivas F J, Martín-Lozano D, Prados T, Pachón 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
- 82) 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
- 83) 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
- 84) 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
- 85) Colomycin® Injection Package Insert, August 2012, Forest Laboratories UK
- 86) 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
- 87) 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
- 88) Mandell G L, Bennett J E, Dolin R: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 7th ed. Churchill Livingstone, 2010; 470
- 89) 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 2013, 東京医学社, 東京, 2009
- 90) 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
- 91) Coly-Mycin® M Parenteral Package Insert, February 2011, Par Sterile Products, LLC
- 92) Hartzell J D, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K: Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1724-8
- 93) Pogue J M, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao J J, Chopra T, et al: Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 879-84
- 94) Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, et al: Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 349-58
- 95) MacAulay M A, Charles D, Burgess F M: Placental transmission of colistimethate. *Clin Pharmacol Ther* 1967;

8: 578-86

- 96) Borderon E, Soutoul J H, Borderon J C, Berger C: Excretion des antibiotiques dans le lait humain. *Med Mal Infect* 1975; 5: 373-6
- 97) 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
- 98) 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
- 99) 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
- 100) Paksu M S, Paksu S, Karadag A, Sensoy G, Asilioglu N, Yildizdas D, et al: Old agent, new experience: colistin use in the paediatric Intensive Care Unit-a multicentre study. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 140-4
- 101) 霜島正浩 : 各都道府県から分離された新鮮臨床分離株 80 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
- 102) 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
- 103) Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou 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
- 104) 館田一博 : 未承認薬を考える コリスチン。日化療会誌 2010; 58: 262-3
- 105) 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
- 106) Montero M, Horcajada J P, Sorli 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
- 107) 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
- 108) Cheng C Y, Sheng W H, Wang J T, Chen Y C, Chang S C, et al: Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 297-300
- 109) Durakovic N, Radojic V, Boban A, Mrcic M, Sertic D, Serventi-Seiwerth R, et al: Efficacy and safety of colistin in the treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with hematologic malignancy: a matched pair analysis. *Intern Med* 2011; 50: 1009-13
- 110) 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 bacteremia. *Microb Drug Resist* 2008; 14: 233-7
- 111) 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
- 112) 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
- 113) 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
- 114) 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
- 115) Falagas M E, Kasiakou S K, Kofteridis D P, Roditakis G, Samonis G: Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 596-9
- 116) Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, Hakim A, Dammak H, Chelly H, et al: Safety and efficacy of colistin compared

- with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1162-7
- 117) Kofteridis D P, Alexopoulou C, Valachis A, Maraki S, Dimopoulou D, Georgopoulos D, et al: Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1238-44
- 118) Betrosian A P, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas E E: Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect* 2008; 56: 432-6
- 119) 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
- 120) 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
- 121) 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
- 122) Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V: Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 402-6
- 123) Falagas M E, Rafailidis P I, Ioannidou E, Alexiou V G, Matthaïou 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
- 124) López-Cortés L E, Cisneros J M, Fernández-Cuenca F, Bou G, Tomás M, Garnacho-Montero J: Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multi-centre prospective cohort. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 3119-26
- 125) 平井 潤, 山岸由佳, 浜田幸宏, 三嶋廣繁: 愛知医科大学病院におけるコリスチンの使用経験。日化療会誌 2014; 62: 272
- 126) 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。感染症誌 2005; 79: 945-9
- 127) 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
- 128) Promixin® 1 million International Units (IU) Powder for Nebuliser Solution Package Insert, March 2015, Profile Pharma Limited, UK
- 129) 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
- 130) 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>
- 131) Azzopardi E A, Boyce D E, Thomas D W, Dickson W A: Colistin in burn intensive care: back to the future? *Burns* 2013; 39: 7-15
- 132) Öncül O, Öksüz S, Acar A, Ülkür E, Turhan V, Uygur F, et al: Nosocomial infection characteristics in a burn intensive care unit: analysis of an eleven-year active surveillance. *Burns* 2014; 40: 835-41
- 133) Diederer B M, Wardle C L, Krijnen P, Tuinebreijer W E, Breederveld R S: Epidemiology of Clinically Relevant Bacterial Pathogens in a Burn Center in the Netherlands Between 2005 and 2011. *J Burn Care Res* 2014 Aug 26 [Epub ahead of print]
- 134) Azzopardi E A, Azzopardi E, Camilleri L, Villalpalos J, Boyce D E, Dziewulski P, et al: Gram negative wound infection in hospitalised adult burn patients—systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e95042
- 135) Di Carlo P, Gulotta G, Casuccio A, Pantuso G, Raineri M, Farulla C A, et al: KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone infection in postoperative abdominal surgery patients in an intensive care setting: analysis of a case

- series of 30 patients. *BMC Anesthesiol* 2013; 13: 13
- 136) Samonis G, Korbila I P, Maraki S, Michailidou I, Vardakas K Z, Kofteridis D, et al: Trends of isolation of intrinsically resistant to colistin *Enterobacteriaceae* and association with colistin use in a tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1505-10
- 137) Imberti R, Iotti G A, Regazzi M: Intraventricular or intrathecal colistin for the treatment of central nervous system infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014; 12: 471-8
- 138) Lu C H, Chang W N, Chuang Y C, Chang H W: Gram-negative bacillary meningitis in adult post-neurosurgical patients. *Surg Neurol* 1999; 52: 438-43
- 139) Metan G, Alp E, Aygen B, Sumerkan B: *Acinetobacter baumannii* meningitis in post-neurosurgical patients: clinical outcome and impact of carbapenem resistance. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 197-9
- 140) Kim B N, Peleg A Y, Lodise T P, Lipman J, Li J, Nation R, et al: Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 245-55
- 141) Moon C, Kwak Y G, Kim B N, Kim E S, Lee C S: Implications of postneurosurgical meningitis caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Chemother* 2013; 19: 916-9
- 142) 長島梧郎, 内田一好, 高田達郎, 植田敏浩, 田中雄一郎, 橋本卓雄, 他: 海外から移入されたコロistin低感受性多剤耐性アシネトバクテリウム・バウマニによる脳神経外科術後脳膿瘍の1例。 *Neurol Surg* 2012; 40: 151-7
- 143) Tunkel A R, Hartman B J, Kaplan S L, Kaufman B A, Roos K L, Scheld W M, et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84
- 144) Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy P G, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, et al: EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008; 15: 649-59
- 145) Rodríguez Guardado A, Blanco A, Asensi V, Pérez F, Rial J C, Pintado V, et al: Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 908-13
- 146) Nation R L, Li J, Cars O, Couet W, Dudley M N, Kaye K S, et al: Consistent global approach on reporting of colistin doses to promote safe and effective use. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 139-41
- 147) Imberti R, Cusato M, Accetta G, Marinò V, Procaccio F, Del Gaudio A, et al: Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4416-21
- 148) Ng J, Gosbell I B, Kelly J A, Boyle M J, Ferguson J K: Cure of multiresistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1078-81
- 149) Falagas M E, Bliziotis I A, Tam V H: Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 9-25
- 150) Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Mundy L M: Intrathecal colistin for drug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infection: a case series and systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 888-94
- 151) Katragkou A, Roilides E: Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with colistin. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4916-7
- 152) Wang J H, Lin P C, Chou C H, Ho C M, Lin K H, Tsai C T, et al: Intraventricular antimicrobial therapy in postneurosurgical Gram-negative bacillary meningitis or ventriculitis: a hospital-based retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 47: 204-10
- 153) Alaoui S Y, Nejmi S E, Chakir A A, Hmamouchi B, Chlilek A: [Intraventricular colistin use in neonatal meningitis caused by *Acinetobacter baumannii*]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011; 30: 854-5
- 154) Baiocchi M, Catena V, Zago S, Badolati L, Baccarin M: Intrathecal colistin for treatment of multidrug resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* after neurosurgical ventriculitis. *Infez Med* 2010; 18: 182-6
- 155) Cascio A, Conti A, Sinardi L, Iaria C, Angileri F F, Stassi G, et al: Post-neurosurgical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis successfully treated with intrathecal colistin. A new case and a systematic

- review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e572-9
- 156) Dalgic N, Ceylan Y, Sancar M, Telhan L, Kafadar I, Cavusoglu H, et al: Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis with intravenous and intraventricular colistin. *Ann Trop Paediatr* 2009; 29: 141-7
 - 157) López-Alvarez B, Martín-Láez R, Fariñas M C, Paternina-Vidal B, García-Palomo J D, Vázquez-Barquero A: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis: successful treatment with intraventricular colistin. *Acta Neurochir* 2009; 151: 1465-72
 - 158) Ho Y H, Wang L S, Chao H J, Chang K C, Su C F: Successful treatment of meningitis caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with intravenous and intrathecal colistin. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 537-40
 - 159) Yagmur R, Esen F: Intrathecal colistin for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* ventriculitis: report of a case with successful outcome. *Crit Care* 2006; 10: 428
 - 160) Paramythiotou E, Karakitsos D, Aggelopoulou H, Sioutos P, Samonis G, Karabinis A: Post-surgical meningitis due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Effective treatment with intravenous and/or intraventricular colistin and therapeutic dilemmas. *Med Mal Infect* 2007; 37: 124-5
 - 161) Al Shirawi N, Memish Z A, Cherfan A, Al Shimemeri A: Post-neurosurgical meningitis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with intrathecal colistin: case report and review of the literature. *J Chemother* 2006; 18: 554-8
 - 162) Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, Nejmi H, Benslama A, Elmdaghri N, et al: Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect* 2006; 53: 274-8
 - 163) Karakitsos D, Paramythiotou E, Samonis G, Karabinis A: Is intraventricular colistin an effective and safe treatment for post-surgical ventriculitis in the intensive care unit? *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 1309-10
 - 164) Kim K, Kang H S, Sohn C H, Oh B M: Cauda equina syndrome misdiagnosed as aggravated hydrocephalus: neurological complication of intrathecal colistin in post-surgical meningitis. *Acta Neurochir* 2011; 153: 425-7
 - 165) De Pascale G, Pompucci A, Maviglia R, Spanu T, Bello G, Mangiola A, et al: Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis with intrathecal and intravenous colistin. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76: 957-60
 - 166) Enfanto C M, Shin S: Treatment with intrathecal colistin of a resistant extended-spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in the cerebrospinal fluid. *Infect Dis Clin Pract* 2007; 15: 274-7
 - 167) Sahin S H, Selik A, Memis D: Intrathecal colistin for treatment of *Acinetobacter* spp. meningitis: case report. *Internet J Infect Dis* 2008; 6: 2
 - 168) Ozdemir H, Tapisiz A, Ciftci E, Ince E, Mokhtari H, Güriz H, et al: Successful treatment of three children with post-neurosurgical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Infection* 2010; 38: 241-4
 - 169) Hernan R C, Bombicino K, Granados G, Nastro M, Vay C, Famiglietti A: Selection of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in postneurosurgical meningitis in an intensive care unit with high presence of heteroresistance to colistin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65: 188-91
 - 170) Iosifidis E, Antachopoulos C, Ioannidou M, Mitroudi M, Sdougka M, Drossou-Agakidou V, et al: Colistin administration to pediatric and neonatal patients. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 867-74
 - 171) Schina M, Spyridi E, Daoudakis M, Mertzanos E, Korfiatis S: Successful treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with intravenous and intrathecal colistin. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 178-9
 - 172) Karagoz G, Kadanali A, Dede B, Sahin O T, Comoglu S, Altug S B, et al: Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ventriculitis and meningitis treated with intrathecal colistin. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43: 93-4

VI. 付録 コリスチン注射薬の投与までの手順と投与中の留意点：チェックリスト

対象患者の選択

本薬の効能・効果を確認する。

＜適応菌種＞

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。

＜適応症＞

各種感染症

β-ラクタム系，フルオロキノロン系およびアミノ配糖体系の3系統の抗菌薬に耐性を示す感染症の場合にのみ本薬を使用する。

添付文書の禁忌，慎重投与など使用上の注意を確認する。

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。

原則としてコリスチンおよび上記3系統の抗菌薬に対する感受性を確認したうえで本薬を使用する。

投与前の確認

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。

本薬投与によるリスクとベネフィットについて，患者またはその家族に十分に説明する。

本薬によるショック，アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので，次の措置をとる。

1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお，抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認する。

2) 投与に際しては，必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておく。

3) 投与開始から投与終了後まで，患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行う。特に，投与開始直後は注意深く観察する。

以下の本薬投与前の留意点を確認する。

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) 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を検討する。

3) 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積極的に検討する。

4) 複数菌感染症には十分注意する。なお，本薬はグラム陽性菌，ブルセラ属，バークホルデリア属，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，および嫌気性菌に対しては抗菌活性を示さないため，これらの菌種との重複感染が明らかである場合，これらの菌種に抗菌作用を有する抗菌薬と併用する。

投与の準備（用法・用量）

通常，成人には，コリスチンとして1回1.25～2.5 mg（力価）/kgを1日2回，30分以上かけて点滴静注する。

腎機能が低下していることが多い高齢者あるいは腎機能障害患者では，腎機能に十分注意し，患者の状態を観察しながら，下表を目安として用法・用量の調節を考慮する。

慎重投与

(1) 腎機能障害のある患者 (2) 高齢者 (3) 重症筋無力症の患者

| CCr (mL/min) | 用法・用量 |
|--------------|--|
| ≥80 | 1回1.25～2.5 mg（力価）/kgを1日2回投与 |
| 50～79 | 1回1.25～1.9 mg（力価）/kgを1日2回投与 |
| 30～49 | 1回1.25 mg（力価）/kgを1日2回または1回2.5 mg（力価）/kgを1日1回投与 |
| 10～29 | 1回1.5 mg（力価）/kgを36時間ごとに投与 |

なお，血液透析/腹膜透析患者は，1.5 mg（力価）/kgを1日1回投与する（透析実施日は透析終了後に投与）。

投与中の留意点

- 腎障害の発現には十分配慮する。投与期間中は3日ごとを目安に、クレアチニン、BUN、尿検査などを実施し、e-GFRを算出し判断すること。その結果に応じて減量や投与中止などを考慮する。
- 神経障害を発現することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。その結果に応じて減量や投与中止などを考慮する。
- 投与期間は基本的に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。

【利益相反自己申告】

二木芳人は、ファイザー(株)、グラクソ・スミスクライン(株)、第一三共(株)、アステラス製薬(株)、大正富山医薬品(株)、MSD(株)、大日本住友製薬(株)より講演料を受けている。

二木芳人は、武田薬品工業(株)、ファイザー(株)、第一三共(株)、大正富山医薬品(株)、大正製薬(株)、大日本住友製薬(株)、田辺三菱製薬(株)、中外製薬(株)、グラクソ・スミスクライン(株)、富士フィルムファーマ(株)、MSD(株)より奨学(奨励)寄付金を受けている。

二木芳人は、アステラス製薬(株)、杏林製薬(株)、第一三共(株)、塩野義製薬(株)、富山化学工業(株)、Meiji Seika ファルマ(株)より寄付講座の資金援助を受けている。

館田一博は、ファイザー(株)、大日本住友製薬(株)、大正富山医薬品(株)、Meiji Seika ファルマ(株)、アステラス製薬(株)、塩野義製薬(株)より講演料を受けている。

館田一博は、大日本住友製薬(株)、大正富山医薬品(株)、Meiji Seika ファルマ(株)、塩野義製薬(株)、杏林製薬(株)、アステラス製薬(株)より寄付講座の資金援助を受けている。

藤村 茂は、大正富山医薬品(株)、MSD(株)より講演料を受けている。

堀 誠治は、第一三共(株)、Meiji Seika ファルマ(株)より講演料を受けている。

堀 誠治は、第一三共(株)より奨学寄付金を受けている。

三嶋廣繁は、富山化学工業(株)の顧問料を受けている。

三嶋廣繁は、アステラス製薬(株)、MSD(株)、塩野義製薬(株)、第一三共(株)、大正富山医薬品(株)、大日本住友製薬(株)、ファイザー(株)、Meiji Seika ファルマ(株)、富山化学工業(株)より講演料を受けている。

三嶋廣繁は、MSD(株)、大正富山医薬品(株)、ファイザー(株)より原稿料を受けている。

三嶋廣繁は、大正製薬(株)、東洋紡(株)、杏林製薬(株)、MSD(株)より研究費を受けている。

三嶋廣繁は、アステラス製薬(株)、塩野義製薬(株)、第一三共(株)、大正富山医薬品(株)、大日本住友製薬(株)、ファイザー(株)より奨学(奨励)寄付金を受けている。

柳原克紀は、第一三共(株)、ファイザー(株)、大正富山医薬品(株)、日本ベクトン・ディッキンソン(株)、アステラス製薬(株)、旭化成ファーマ(株)より講演料を受けている。

柳原克紀は、大正富山医薬品(株)、日本ロシュ(株)、Meiji Seika ファルマ(株)より研究費を受けている。

柳原克紀は、第一三共(株)より奨学(奨励)寄付金を受けている。

山岸由佳は、大日本住友製薬(株)、大正富山医薬品(株)より講演料を受けている。

山岸由佳は、MSD(株)、杏林製薬(株)、大正製薬(株)、東洋紡(株)、杏林製薬(株)より研究費を受けている。

山岸由佳は、アステラス製薬(株)、塩野義製薬(株)、第一三共(株)、大正富山医薬品(株)、大日本住友製薬(株)、ファイザー(株)より奨学(奨励)寄付金を受けている。

吉田耕一郎は、大正富山医薬品(株)、ファイザー(株)より講演料を受けている。

中嶋一彦は、申告すべきものなし。

元山英勝は、グラクソ・スミスクライン(株)の社員である。