

# 末梢静脈カテーテル留置困難な MRSA 菌血症患者に対して teicoplanin 皮下投与を施行した 1 例

杉山 恭平<sup>1,2)</sup>・須山由佳子<sup>1)</sup>・古谷 賢人<sup>2,3)</sup>・伊藤 健太<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 静岡県立総合病院薬剤部\*

<sup>2)</sup> 同 感染対策部

<sup>3)</sup> 同 臨床検査科

受付日：2023 年 7 月 4 日 受理日：2023 年 11 月 6 日

症例は 49 歳女性。クローン病を背景とした、難治性小腸皮膚瘻、小腸腔瘻、腹腔内膿瘍に対して、マイルズ手術および小腸部分切除（術後の残存小腸 110 cm）、膿瘍ドレナージ目的で入院し、腹腔内膿瘍の治療として約 6 週間抗菌薬を投与した。治療終了後 5 日目に 39.9°C の発熱と中心静脈カテーテル（CVC）刺入部の発赤および排膿を認めた。血液培養から methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）が検出されたため、カテーテル関連血流感染症と診断した。

CVC を抜去し、vancomycin（VCM）点滴静注による治療を開始した。複雑性 MRSA 菌血症として、血液培養陰性化確認日から 4 週間の治療期間を予定していたが、VCM を 3 週間投与した時点で末梢静脈カテーテルの留置が困難となったため、teicoplanin（TEIC）皮下投与に変更することで合計 4 週間の治療を完遂した。VCM 点滴静注の代替案として linezolid（LZD）内服と TEIC 皮下投与が候補となったが、短腸であることによる LZD 内服の吸収率低下の可能性を考慮して TEIC 皮下投与を選択した。

TEIC 開始後 4 日目のトラフ濃度は 37.7 μg/mL であり、有効血中濃度に達していた。皮下投与刺入部の疼痛および腫脹は軽度であったことから、MRSA 感染症に対して TEIC 皮下投与は治療選択肢の一つとなり得ると考える。

**Key words:** teicoplanin, subcutaneous administration, MRSA, catheter-related bloodstream infection

## はじめに

*Staphylococcus aureus* によるカテーテル関連血流感染症（CR-BSI）の頻度は高く<sup>1)</sup>、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）菌血症は特に死亡率が高いことから<sup>2)</sup>、適切な抗菌薬選択や治療期間の確保が必要とされる。入院患者において、末梢静脈カテーテル留置が困難となること、内服治療が困難となること、中心静脈投与が継続できない事態が生じる可能性は常にある。MRSA 菌血

症治療で推奨される主要な抗菌薬<sup>3-6)</sup>は vancomycin（VCM）、daptomycin（DAP）、linezolid（LZD）、teicoplanin（TEIC）であるが、LZD 内服以外は原則静脈投与が推奨されるため、末梢静脈カテーテル留置が困難な場合の治療選択肢は限られている。しかし、不十分な抗菌薬治療では治療失敗の可能性<sup>7)</sup>があることから、有効な治療法を選択する必要がある。TEIC 皮下投与の報告は少なく、特に本邦においては具体的な投与方法や血中濃度が示された報告が現時点では存在しない。小腸切除という薬剤吸収

\*静岡県静岡市葵区北安東 4-27-1

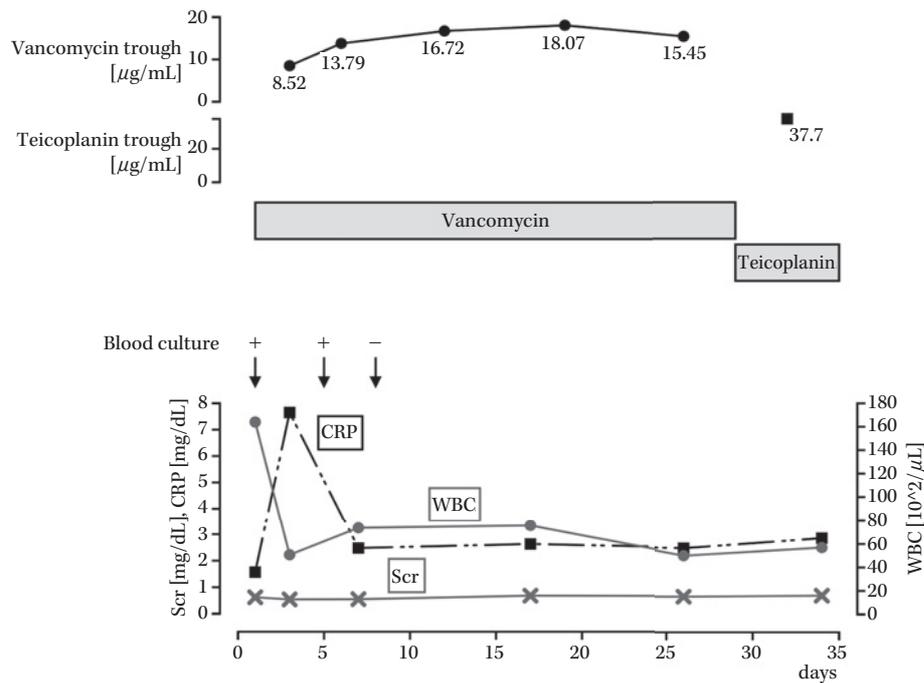


Fig. 1. Treatment progress chart for CR-BSI caused by MRSA

The trough concentrations of intravenous vancomycin and subcutaneous teicoplanin, inflammatory response marker levels, serum creatinine levels, and MRSA isolation on blood cultures are described.

WBC: white blood cell count; CRP: serum C-reactive protein; Scr: serum creatinine

の低下が予想される<sup>8)</sup>特殊病態下において、TEIC皮下投与によりMRSA菌血症の治療が成功した1例として報告する。

#### 1. 症例

患者：49歳，女性。

主訴：発熱。

既往歴：クローン病，子宮筋腫，繰り返すCVポート感染（CVポート抜去済み）。

副作用歴：meropenem，cefepime，clavulanic acid/amoxicillinで肝障害，minocycline（MINO）で嘔気・ふらつき，sulfamethoxazole trimethoprim（ST）でぶどう膜炎。

現病歴：皮膚乾燥を主とした軽症のアトピー性皮膚炎および結腸全摘回腸人工肛門造設術施行後のクローン病加療中。難治性小腸皮膚瘻，小腸腔瘻，腹腔内膿瘍に対して，X-43日にマイルズ手術，小腸部分切除（術後の残存小腸は110cm），膿瘍ドレナージを施行した。X-43日～X-5日，腹腔内膿瘍に対してtazobactam/piperacillinからsulbactam/ampicillinに変更し治療を行い，X-16日，静脈血栓

症による閉塞のため末梢静脈挿入型中心静脈カテーテル（PICC）を抜去し，左内頸に中心静脈カテーテル（CVC）を挿入した。X日に39.9℃の発熱およびCVC刺入部の発赤および排膿を認め，血液培養からMRSAが検出されたため，MRSAによるCR-BSIの診断となった。

治療開始時検査所見：白血球 $16,400/\mu\text{L}$ ，好中球93.1%，血清クレアチニン値 $0.61\text{ mg/dL}$ ，eGFR $81\text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，AST $66\text{ U/L}$ ，ALT $128\text{ U/L}$ ，アルブミン値 $3.3\text{ g/dL}$ 。

MIC結果：BD Phoenix<sup>TM</sup> 100：VCM=2；S，TEIC $\leq 0.5$ ；S，DAP $\leq 0.5$ ；S，LZD=1；S，clindamycin（CLDM） $\geq 4$ ；R，MINO $\leq 1$ ；S，ST $\leq 19$ ；S。

治療開始後経過（Fig. 1）：X日（day 1）にCVCを抜去し，末梢静脈カテーテルよりVCM点滴静注を開始した。X+4日に陰性化確認目的の血液培養を行ったが，再度MRSAが検出された。また，感染性心内膜炎の否定目的で同日に経胸壁心エコーを施行したが，疣贅は認められなかった。X+7日に血液培養を再検したところ陰性化を確認したため，

Table 1. Comparison of the dosing, route of administration, pharmacokinetics, and puncture-site reactions of subcutaneous teicoplanin administration in this case versus cases reported in the literature

Report	Dosage	Dosing method (SC)	PK results	Puncture site reaction (SC)
This case	Loading (SC): 5 times 12 mg/kg q12hr Maintenance (SC): 3 days 10 mg/kg q24hr	In 50 mL saline solution 120 minutes Administered in the forearm	N/A	Minor swelling and pain at the puncture site (days 1-3, 6) Needle replacement (days 2, 4)
Barbot, 2003 <sup>13)</sup>	Loading (IV): 48 hr 6 mg/kg q12hr Maintenance (IV or SC): 6 mg/kg q24hr	In 50 mL saline solution Over 30 minutes Administered in the thigh	Cmin (IV) = Cmin (SC) AUC (IV) = AUC (SC)	1 of 6 patients had pain and erythema
Peeters, 2016 <sup>14)</sup>	Loading (IV): 5 times 5.7 mg/kg q12hr Maintenance (IV or SC): 5.7 mg/kg q24hr	In 50 mL saline solution Over 30-60 minutes Maximum dose: 600 mg	Cmin (IV) = Cmin (SC)	2 of 14 patients had skin rashes
El Samad, 2016 <sup>15)</sup>	Loading (IV): 5 times 12 mg/kg q12hr Maintenance (IV or SC): Adjusted by renal function IV until a trough concentration of 25-40 µg/mL is reached	In 50 mL saline solution Over 30 minutes Maximum dose: 800 mg	CL (IV) = CL (SC) Within 48 hr: Cmin (SC) > Cmin (IV)	8 of 30 patients had pain Dose greater than 600 mg was a risk factor for the occurrence of adverse events
Cazaubon, 2017 <sup>16)</sup>	Loading (IV or SC): 48 hr 400-1,000 mg q12hr Maintenance (IV or SC): 12 days 400-1,000 mg q24hr	N/A (PK/PD modelling according to the Monte Carlo simulation)	Loading: Cmin (IV) > Cmin (SC) AUC (IV) > AUC (SC) Maintenance: Cmin (IV) = Cmin (SC) AUC (IV) = AUC (SC) Cmin (IV) = Cmin (SC)	N/A
Destrem, 2020 <sup>17)</sup>	Loading (IV or SC or IM): 3-5 times 6-13 mg/kg q12hr Maintenance (IV or SC): 5-12 mg/kg q24hr or 10-16 mg/kg (SC) 3 injections per week	In 50 mL saline solution Over 30 minutes	Cmin (IV) = Cmin (SC)	2 of 40 patients had mucocutaneous adverse events (Route of administration in these two patients, unknown)

IV: intravenous; SC: subcutaneous; IM: intramuscular; Cmin: minimum concentration; AUC: area under the concentration-time curve; CL: clearance; N/A: not applicable

複雑性 MRSA 菌血症として、血液培養陰性化確認日 (X+7 日) から 4 週間 VCM による治療を行う方針とした。VCM の MIC=2 (微量液体希釈法) の結果であったが、経過良好のため継続とした。X+7 日から VCM を 3 週間投与した時点で末梢静脈カテーテル留置が困難となり、TEIC 皮下投与に変更し、計 4 週間の抗菌薬治療を完遂した。VCM および TEIC のトラフ濃度は良好に保たれており、炎症反応は順調に低下した。TEIC 皮下投与による刺入部疼痛や腫脹は軽微 (Table 1) であり、治療中の腎機能低下は認められなかった。また、治療終了後 4 週間は MRSA 菌血症の再燃がないことを確認した。

## II. 考察

本症例の患者は血管が細く末梢静脈カテーテル留置が困難となり、静脈血栓症による閉塞から PICC 留置も不可であるため、代替案として TEIC 皮下投与を選択した。MRSA 菌血症治療において推奨される抗菌薬<sup>3-6)</sup>は VCM, DAP, LZD, TEIC である。その他、優先度は下がるが CLDM や MINO, ST を選択することもある。DAP は、静脈投与以外の投与経路にて治療を行った報告がないため除外した。LZD 錠の吸収部位を示した報告はないが、内服薬の主な吸収部位は小腸<sup>9)</sup>であると考えられている。バイオアベイラビリティが 100%<sup>10)</sup>とされているが、本症例は残存小腸が 110 cm であり、吸収率低下によ

る薬効減弱が懸念<sup>8)</sup>された。上行結腸癌に対して、腹腔鏡下右半結腸切除術を施行後、MRSAによる化膿性脊椎炎に対してLZD内服治療が成功した症例報告<sup>11)</sup>はあるが、治療の確実性は高くないと判断し除外した。また、CLDMは耐性の結果であり、MINOとSTは感受性があったものの副作用発現歴および吸収の観点から除外した。そこで、海外にて複数報告<sup>12-17)</sup>があるTEIC皮下投与による治療であれば、血中濃度モニタリングによる治療の確実性が得られると考え、患者に説明同意取得のうえでTEIC皮下投与を選択した。

成人を対象とした5件の報告 (Table 1) をもとに投与方法を検討した<sup>13-17)</sup>。具体的な投与方法として、最大800 mgのTEICを生理食塩液50 mLで希釈し30分以上かけて皮下投与が可能であると示されている。開始初期のトラフ濃度は静脈投与と比較して皮下投与では低値となる可能性が指摘されており、治療初期は静脈投与が行われた報告も含まれる。しかし、維持用量投与下におけるarea under the concentration-time curve (AUC)、最低血中濃度やclearanceは静脈投与と皮下投与を比較して有意差はないとされており、刺入部の疼痛や皮膚紅斑の報告は頻度が低いうえ、いずれも軽微とされていた。皮下投与ではpHが9を超えると組織壊死の可能性があり、浸透圧は600 mOsm/kg以下が推奨される<sup>18)</sup>。TEICは200 mg (力価) を注射用水3 mLで溶解した場合のpHが7.2~7.8、浸透圧比が約1.0である<sup>19)</sup>ことから、局所への影響が少ないことが予測された。さらに、TEICはAUC/MICが有効性の指標<sup>20,21)</sup>であり、静脈投与と皮下投与でAUCに有意差がないことが報告されていることから、治療効果は減弱しないと考えられた。また、静脈投与と比較し皮下投与では開始初期の血中濃度が低値となる可能性はある<sup>16)</sup>が、本症例は直前までVCMの血中濃度コントロールは適切<sup>21,22)</sup>に行われており (Fig. 1)、皮下投与による治療開始が可能であると判断した。

本症例のTEIC投与量および電子カルテの記録をもとに抽出した刺入部症状についてTable 1に示す。TDMガイドライン<sup>21)</sup>の推奨をもとに、体重40 kg、eGFR 73 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>から初期投与設計を行った。1回量が600 mg以上となること刺入部有害事象発現のリスク因子<sup>15)</sup>となる可能性からも、至適

範囲内の投与量と考えられた。生理食塩液50 mLで希釈し、皮下投与では1 mL/分以下の投与速度が推奨<sup>23,24)</sup>されるため、局所反応をモニタリングする目的からも120分かけて投与とした。投与部位はBarbotら<sup>13)</sup>の報告のみ大腿部前部との記載があるが、その他の報告では示されておらず、使用された注射針のゲージ値についても不明であった。そのため、一般的に用いられる皮下投与方法<sup>23,24)</sup>として、本症例の投与部位は手術部位の腹部を避けて前腕部とし、非金属性留置針の24 Gを使用した。また、TDMガイドラインの推奨どおり、開始から4日目のTEIC投与直前に鼠径部の動脈からトラフ濃度採血を実施した (ラテックス凝集比濁法にて測定)。また、TEIC開始4日目のトラフ濃度は37.7 μg/mLであり、MRSA菌血症で推奨される目標トラフ濃度 (20~40 μg/mL) に到達していた。アルブミン値は2.9 g/dLと低下していたため、蛋白結合率が90%以上のTEICに関しては遊離型濃度を考慮すると減量を検討<sup>21,25)</sup>したが、治療期間の残日数が1日であることを考慮し現行用量継続にて治療を完遂した。

本症例ではTEIC 400~500 mgを生理食塩液50 mLで希釈し、Table 1の既報よりも長時間かけて前腕部に皮下投与を行ったが、刺入部の疼痛や腫脹は軽微だが発現した。可能であれば疼痛が出にくい腹部<sup>24)</sup>に投与し、局所症状をモニタリングしながら投与速度を検討することが必要であると考え。また、トラフ濃度は有効血中濃度に到達していたことから、TDMガイドラインで推奨される初期投与量は皮下投与の際も使用可能と考えられた。

長期投与、高濃度投与による刺入部の有害事象発現頻度、血中濃度推移については今後さらなる検証は必要と考えるが、MRSA菌血症に対してTEIC皮下投与は治療選択肢の一つとなり得る。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文献

- 1) Weiner L M, Webb A K, Limbago B, Dudeck M A, Patel J, Kallen A J, et al: Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Con-*

- trol Hosp Epidemiol 2016; 37: 1288-301
- 2) Cosgrove S E, Sakoulas G, Perencevich E N, Schwaber M J, Karchmer A W, Carmeli Y: Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. Clin Infect Dis 2003; 36: 53-9
  - 3) Holland T L, Arnold C, Fowler V G Jr: Clinical Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Review. JAMA 2014; 312: 1330-41
  - 4) Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, et al: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011; 52: e18-55
  - 5) Brown N M, Goodman A L, Horner C, Jenkins A, Brown E M: Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK. JAC Antimicrob Resist 2021; 3: dlaa114
  - 6) 日本化学療法学会/日本感染症学会 MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会 編: MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版 2019
  - 7) Jensen A G, Wachmann C H, Espersen F, Scheibel J, Skinhøj P, Frimodt-Møller N: Treatment and Outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Prospective Study of 278 Cases. Arch Intern Med 2002; 162: 25-32
  - 8) Severijnen R, Bayat N, Bakker H, Tolboom J, Bongaerts G: Enteral drug absorption in patients with short small bowel: a review. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 951-62
  - 9) Yuen K H: The transit of dosage forms through the small intestine. Int J Pharm 2010; 395: 9-16
  - 10) ファイザー: ザイボックス®錠 600mg インタビューフォーム (2022年8月改訂 (第18版))
  - 11) 日高英二, 石田文生, 遠藤俊吾, 和田陽子, 田中淳一, 工藤進英: 結腸癌術後に発症した中心静脈カテーテル感染による MRSA 脊椎炎にリネゾリドが有効であった1例。日臨外会誌 2010; 71: 2266-9
  - 12) Colin E, Baldolli A, Verdon R, Saint-Lorant G: Subcutaneously administered antibiotics. Med Mal Infect 2020; 50: 231-42
  - 13) Barbot A, Venisse N, Rayeh F, Bouquet S, Debaene B, Mimoz O: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. Intensive Care Med 2003; 29: 1528-34
  - 14) Peeters O, Ferry T, Ader F, Boibieux A, Braun E, Bouaziz A, et al: Teicoplanin-based antimicrobial therapy in *Staphylococcus aureus* bone and joint infection: tolerance, efficacy and experience with subcutaneous administration. BMC Infect Dis 2016; 16: 622
  - 15) El Samad Y, Lanoix J P, Bennis Y, Diouf M, Saroufim C, Brunschweiler B, et al: Tolerability and Plasma Drug Level Monitoring of Prolonged Subcutaneous Teicoplanin Treatment for Bone and Joint Infections. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 6365-8
  - 16) Cazaubon Y, Venisse N, Mimoz O, Maire P, Ducher M, Bourguignon L, et al: Population pharmacokinetics of teicoplanin administered by subcutaneous or intravenous route and simulation of optimal loading dose regimen. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 2804-12
  - 17) Destrem A L, Valour F, Ronde-Ousteau C, Gaudias J, Rogeaux O, Ferry T, et al: Subcutaneous teicoplanin in staphylococcal bone and joint infections. Med Mal Infect 2020; 50: 83-6
  - 18) Usach I, Martinez R, Festini T, Peris J E: Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. Adv Ther 2019; 36: 2986-96
  - 19) サノファイ: タゴシッド® 200mg インタビューフォーム (2023年5月改訂 (第15版))
  - 20) Matsumoto K, Watanabe E, Kanazawa N, Fukamizu T, Shigemi A, Yokoyama Y, et al: Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of teicoplanin in patients with MRSA infections. Clin Pharmacol 2016; 8: 15-8
  - 21) 日本化学療法学会/日本TDM学会 抗菌薬TDMガイドライン作成委員会/TDMガイドライン策定委員会 抗菌薬小委員会 編: 抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン 2022
  - 22) Rybak M J, Le J, Lodise T, Levine D, Bradley J, Liu C, et al: Executive Summary: Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline and Review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. J Pediatric Infect Dis Soc 2020; 9: 281-4
  - 23) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会 編: 終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン 2013年版
  - 24) Caccialanza R, Constans T, Cotogni P, Zaloga G P, Pontes-Arruda A: Subcutaneous Infusion of Fluids for Hydration or Nutrition: A Review. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2018; 42: 296-307
  - 25) Byrne C J, Parton T, McWhinney B, Fennell J P, O'Byrne P, Deasy E, et al: Population pharmacokinetics of total and unbound teicoplanin concentrations and dosing simulations in patients with haematological malignancy. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 995-1003

## A case of MRSA bacteremia that was treated by subcutaneous teicoplanin administration owing to difficulty in securing a peripheral venous catheter

Kyohei Sugiyama<sup>1,2)</sup>, Yukako Suyama<sup>1)</sup>, Kento Furuya<sup>2,3)</sup> and Kenta Ito<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, Shizuoka General Hospital, 4-27-1 Kita Ando Aoi-ku, Shizuoka, Japan

<sup>2)</sup> Department of Infection Control, Shizuoka General Hospital

<sup>3)</sup> Department of Clinical Laboratory Medicine, Shizuoka General Hospital

A 49-year-old female patient with Crohn's disease was admitted to the hospital for Miles' operation, partial resection of the small intestine (residual length of the small intestine post surgery, 110 cm), and drainage of an intraabdominal abscess. She received treatment with antimicrobial agents for approximately 6 weeks for the intra-abdominal abscess. On day 5 after completion of the antibiotic treatment course, she developed high fever (body temperature 39.9°C), erythema, and pus discharge at the site of insertion of the central venous catheter (CVC). Blood cultures grew methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and we made a diagnosis of catheter-related bloodstream infection. The CVC was removed and treatment with intravenous vancomycin (VCM) was started. The patient received four weeks of antibiotic treatment for complicated MRSA bacteremia after blood cultures were negative; however, after three weeks of VCM therapy, since it became difficult to secure a peripheral venous catheter, the treatment was switched to subcutaneous teicoplanin (TEIC) until completion of a total of four weeks.

Oral linezolid (LZD) and subcutaneous TEIC are considered as alternatives to intravenous VCM for the treatment of infections caused by MRSA. We chose subcutaneous TEIC, considering the possibility of decreased absorption of LZD tablets due to the short residual length of the small intestine. The trough concentration of TEIC reached 37.7 µg/mL, an effective blood concentration, on day 4 after the start of treatment. Since pain and swelling at the site of subcutaneous infusion were mild, we believe that subcutaneous TEIC administration would be a useful and effective treatment alternative for MRSA infection.