

セフトリアキソンによる抗菌薬関連脳症を 発症した透析患者の1例

中野 祐樹^{1,2)}・水田 滋久³⁾・大竹野久雄¹⁾・松本 太一⁴⁾
右田 啓介⁴⁾・原 周司⁴⁾・横尾 賢乗¹⁾

¹⁾ 福岡県済生会二日市病院薬剤部*

²⁾ 九州大学大学院医学系学府感染制御医学

³⁾ 福岡県済生会二日市病院脳神経内科

⁴⁾ 福岡大学薬学部医薬品情報学

受付日：2020年9月11日 受理日：2021年1月7日

頻度は少ないが抗菌薬の副作用として抗菌薬関連脳症 (antibiotic-associated encephalopathy : AAE) が知られており、Type I から III に分類される。セフトリアキソン (CTRX) は Type I の AAE を誘発し、特に高齢者や慢性腎臓病患者ではそのリスクが高いと考えられている。今回、末期腎不全の虚血性腸炎による菌血症疑いに対して CTRX (2 g/day) を投与したことで AAE を発症し、CTRX の脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) 濃度から診断にいたった 1 例を報告する。

患者は 71 歳男性、CTRX を投与 6 日目に異常行動を認め、9 日目には意思疎通は不可能となり、右共同偏視や手の上げ下ろしなどの同じ動作を繰り返していた。髄膜炎を疑い、腰椎穿刺を行ったが否定的であった。われわれは脳炎や脳症の可能性が高いと考え、CSF 中の CTRX 濃度を測定したところ 4.87 $\mu\text{g/mL}$ と非髄膜炎患者の 4 倍以上に上昇していた。そのため CTRX による AAE と診断し、CTRX からレボフロキサシンへ変更したところ徐々に意識レベルは改善した。

腎機能低下や高齢者などのリスク因子をもつ患者へ CTRX を投与する際には、AAE に注意が必要である。また、CSF は CTRX の脳への移行性を評価することができる方法の一つであり、CSF 中の CTRX 測定は AAE の診断に有用な可能性があると考えられる。

Key words: ceftriaxone, adverse effect, antibiotic-associated encephalopathy, cerebrospinal fluid concentration, hemodialysis

はじめに

セフトリアキソン (CTRX) は 1986 年に本邦で承認を取得し広く使用されてきた抗菌薬の一つである。グラム陽性・陰性の好気性菌から嫌気性菌と広範な抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的である。特に肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、大腸菌、クレブシエラ属、淋菌に対して強い抗菌力を示す。組織内移行性も良好であり、半減期も他のセファロ

スポリン系抗菌薬と比べても長く 1 日 1 回投与を可能としている。CTRX はさまざまな適応症を取得しており使用機会も多く、33~44% が尿中へ排泄され、タンパク結合率が高く透析で除去されない^{1,2)}。

抗菌薬の副作用として抗菌薬関連脳症 (antibiotic-associated encephalopathy : AAE) が知られており、特にセファロスポリン系抗菌薬では第 4 世代のセフェピム (CFPM) が良く知られている。CFPM の AAE を発症する血中濃度の中毒域などについて

*福岡県筑紫野市湯町 3-13-1

報告があるが³⁾、CTRXによるAAEの報告はCFPMほど多くない。CTRXのAAEを発症する中毒域などは不明だが、高齢者や慢性腎臓病患者に対して比較的多く報告されていることから濃度依存性に発現する可能性があり注意が必要である⁴⁻¹⁴⁾。

今回われわれは血液透析を行っている末期腎不全患者においてCTRX投与によるAAEを疑い、髄液濃度からCTRXによるAAEを診断し、中止することで改善した1例を報告する。本症例報告は患者本人へ文書にて説明および同意取得し、「人を対象とする医学系研究に対する倫理指針」を遵守して実施した。また、福岡県済生会二日市病院の倫理委員会において承認を得た（承認番号345）。

1. 症例

患者：71歳，男性。

現病歴：糖尿病腎症を契機として血液維持透析を導入し、週3回の維持透析を行っている。入院前日より腹部に痛み・悪心・嘔吐を認め、食事がほとんど摂取できないため来院した。

血液維持透析歴：2年。

家族歴・職業歴：特記事項なし。

基礎疾患・既往歴：高血圧症，2型糖尿病，脂質異常症，腰部脊柱管狭窄症，下肢むずむず症候群。

生活歴：特記事項なし。

入院時現症：血圧154/71 mmHg，SpO₂ 95%，呼吸数21回/分，心拍数110回/分，体温37℃，Glasgow Coma Scale（GCS）15点。

入院時検査所見：白血球数12,400/ μ L，赤血球数312 $\times 10^4$ / μ L，ヘモグロビン9.9 g/dL，血小板数25.9 $\times 10^4$ / μ L，C反応性蛋白44.37 mg/dL，尿素窒素134.1 mg/dL，血清クレアチニン値15.68 mg/dL，血清ナトリウム値137 mmol/L，血清カリウム値7.4 mmol/L，血清クロール値94 mmol/L，アルブミン値3.0 g/dL，血清総蛋白6.9 g/dL，随時血糖211 mg/dL，総ビリルビン0.3 mg/dL。

入院時胸腹部CT所見：腹部CT検査で上行結腸からS状結腸にかけて浮腫性の壁肥厚を認め層構造の不明瞭化を認めた。胸部CT検査では、肺野に明らかな異常所見を認めなかった。

入院時内服薬：ラベプラゾールナトリウム10 mg/day，アムロジピンベシル酸塩5 mg/day，イルベサルタン100 mg/day，リナグリプチン5 mg/day，ニフェジピン徐放錠40 mg/day，d-クロルフェ

ニラミンマレイン酸塩2 mg/day，沈降炭酸カルシウム3 g/day，ボグリボース0.6 mg/day，ロチゴチン貼付薬2.25 mg/day，プレガバリン50 mg/day，センナエキス錠80 mg/day，ロラタジン10 mg/day。

入院後経過：内服薬は中止とし、腹部CT所見から虚血性腸炎を疑い、虚血性腸炎による菌血症を想定し、腸内細菌科細菌である大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクターなどのグラム陰性桿菌をターゲットとしてCTRX 2 g/dayを開始とした。開始後よりC反応性蛋白、白血球数は改善を認め、腹部の疼痛も和らいできていた。第6病日の透析中にソワソワした行動があり、帰室後に点滴およびモニターを自ら外しトイレにて横になっているところを担当看護師に発見された。第7病日の朝より悪心、眠気があり、夜間には声かけをするも開眼せず言葉に詰まっていた（GCS 12点）。第8病日に意識障害の鑑別としてビタミンB₁欠乏によるウェルニッケ脳症や甲状腺機能低下症を疑いフルスルチアミン塩酸塩250 mg/dayを開始とし、ビタミンB₁欠乏の有無や甲状腺機能、亜鉛の検査を行った。第9病日にはさらに意識レベルは低下し（GCS 5点）、呼吸は深く意思疎通はできず右共同偏視を認め、手の上げ下ろしや同じ動作を繰り返していた。その際、心電図モニターでは不整脈は認めなかった。髄膜炎を鑑別するために腰椎穿刺を行ったが、髄液は無色で混濁や血性はなく、蛋白38 mg/dL，糖82 mg/dL，細胞数1/ μ L以下であり、糖の上昇は認めるものの髄膜炎を疑うものではなかった。脳波の測定を行ったところ全般的に徐波化した脳波が認められ（Fig. 1-A）、右共同偏視に対してジアゼパム5 mgを投与したところ改善し、非痙攣性てんかん重積状態としてホスフェニトインナトリウム水和物（fPHT：負荷投与量1,500 mg/day，維持投与量450 mg/day）による治療を開始した。第8病日に測定を行った検査結果はそれぞれ、ビタミンB₁ 19 ng/mL，甲状腺刺激ホルモン0.892 μ IU/mL，FT₄ 0.91 ng/dL，亜鉛77 μ g/dLと異常を認めず、甲状腺機能低下症は否定的であった。その他に意識障害を生じる病態として、耐糖能異常、換気障害、脳卒中、電解質異常を鑑別にあげたが否定的であり、尿毒症や脳炎、薬剤による副作用の可能性は否定できなかった。われわれはCTRXによるAAEを疑い、脳脊髄液（cerebrospinal fluid：CSF）中のCTRX濃度をHPLCで測定した

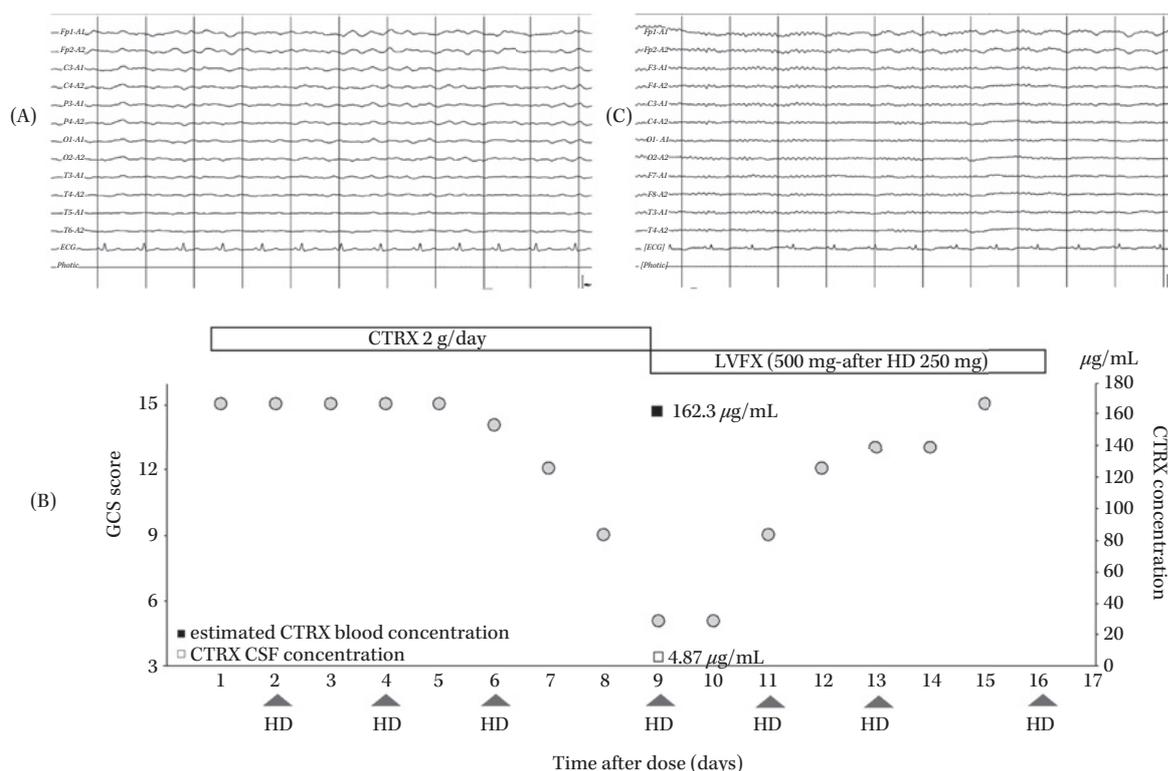


Fig. 1. Electroencephalogram (EEG) during and after discontinuation of ceftriaxone (CTRX)-induced antibiotic-associated encephalopathy (AAE). (A) EEG obtained while the patient's consciousness was impaired (day 9): delta waves of 0.5-4 Hz (slow waves) are seen. (B) The Glasgow Coma Scale score decreased from day 6 after CTRX administration, and on day 9, we suspected AAE caused by CTRX and measured the CTRX concentration in the cerebrospinal fluid (CSF). CTRX in the CSF concentration was 4.87 µg/mL and the blood concentration was estimated to be 162.3 µg/mL. After the antibiotic was switched to levofloxacin (LVFX), the patient's consciousness level gradually improved. (C) EEG after improvement of the consciousness level (day 15): Low-amplitude waves of about 40 µV are seen, which is typical for normal adults.

(4.87 µg/mL : トラフ値)。CTRX の血中濃度評価を試みたが、AAE の影響もあるためか採血時に患者の協力を得ることができず断念した。そのため CSF から血中濃度を推定したところ 162.3 µg/mL であった。既報告から CSF が 4 倍以上¹⁵⁾、血中濃度は 10 倍以上と推定されたことを考慮し¹⁶⁾、CTRX による AAE と診断した。CTRX からレボフロキサシンへ変更後、徐々に意識レベルは改善した。第 15 病日には GCS 15 点まで改善し、fPHT およびフルスルチアミン塩酸塩を終了した (Fig. 1-B)。再度脳波を測定したところ、脳波は正常な成人にみられる 40 µV 程度の低振幅を認め (Fig. 1-C)、臨床的に改善したと判断し再度 CSF の評価は行わなかった。

II. 考察

AAE の発症頻度は約 1% 以下といわれている¹⁷⁾。AAE は大きく 3 つに分類され、セファロスポリン

系抗菌薬やペニシリン系抗菌薬は Type I、キノロン系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬は Type II、メトロニダゾールは Type III であり、Type I はてんかん波を伴わないといわれている^{18,19)}。CTRX による AAE の発症機序は正確にはわかっていないが、βラクタム系抗菌薬が GABA 受容体への神経伝達を阻害することで、興奮性神経伝達の活性化が起きると考えられている²⁰⁾。

これまでの報告から CTRX による AAE の脳波は δ 波や θ 波の徐波を呈することが多い。主な症状は意識障害であり、ミオクロヌスは 17 症例中 7 例が伴い^{4,5,7,8,10,11,13)}、全症例が CTRX の中止により改善している⁴⁻¹⁴⁾。抗てんかん薬を使用した症例は少ないが、本症例では使用することで共同偏視の改善を認めたことから対処療法の一つとして有効であると考えられる^{4,11)} (Table 1)。

Table 1. Summary of reported cases of ceftriaxone (CTRX)-induced neurotoxicity

Report Case	Age	Sex	Renal function (eGFR: mL/min/1.73 m ²)	Dose of CTRX (g/day)	Days to Onset	Days to Remission	Blood concentration (μ g/mL)	CTRX in the CSF concentration (μ g/mL)	Neurological manifestation	EEG	Treatment	Reference
2001	1	78	F	CKD (6.8)	2	6	5	nd	AMS	nd	Discontinue, AED	4
2001	2	83	F	CKD (18.9)	2	4	5	nd	Myoclonus AMS	nd	Discontinue, AED	4
2009	3	60	F	CKD (34.2)	2	4	3	nd	Myoclonus AMS	High amplitude TPWs	Discontinue	5
2010	4	80	F	CKD (\rightarrow HD) eGFR unknown	4 (day 1-7), 2 (day 8-)	5	12	nd	Choreoathetosis	nd	Discontinue	6
2010	5	72	F	HD	1	2	1	nd	Choreoathetosis	DSW	Discontinue	6
2010	6	76	M	HD	2	6	2	2.2 (7 days after discontinuation)	Choreoathetosis	nd	Discontinue	6
2010	7	76	M	HD	2	5	2	nd	Choreoathetosis	nd	Discontinue	6
2012	8	65	F	CKD (12.1 \rightarrow 5.4) Emergency HD start	2	5	2	nd	AMS	Sharp and slow waves	Discontinue	7
2012	9	8	M	Normal	1	3	3	nd	Generalized myoclonic jerks AMS	nd	Discontinue	8
2014	10	37	F	Peritoneal dialysis	2	3	1.5	nd	Myoclonus AMS	Nonspecific DSW	Discontinue	9
2017	11	56	M	HD	4 (day 1-13), 2 (day 13-15)	7	5	nd	AMS	High-voltage slow-waves	Discontinue	10
2017	12	72	M	HD	4 (day 1-7), 2 (day 8-10)	8	4	472 (day 8) 173 (day 10)	Facial myoclonus Sporadic phonation	DSW	Discontinue, D2 blocker	11
2017	13	75	F	HD	2 (day 1-8)	9	6	304 (day 4) 331 (day 6) 422 (day 9)	Myoclonus AMS	DSW	Discontinue	11
2018	14	76	M	CKD (38.7 \rightarrow 17)	4	14	2	nd	AMS	Triphasic and delta waves	Discontinue	12
2019	15	86	M	HD	1 (day 1-2), 2 (day 3-13)	13	4	>100	AMS	TPWs	Discontinue	13
2019	16	75	F	Peritoneal dialysis	nd	nd	nd	37.35	Myoclonus nd	nd	nd	14
2020	17	71	M	HD	2	6	6	4.87 (day 9)	AMS	DSW	Discontinue, AED	Present case

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; HD, hemodialysis; AED, anti-epileptic drug; F, female; M, male; AMS, altered mental status; TPWs, triphasic waves; DSW, diffuse slow waves

CTRXは腎機能低下により半減期が延長し、クリアランスが低下するが2 g/day以下の場合、腎機能障害時において投与量の調節は不要とされている²¹⁾。しかし、末期腎不全患者や透析患者においてはCTRXの半減期が大幅に延長するため血中濃度のモニタリングが推奨されている²²⁾。実際にAAEを発症することはまれであるが、血中濃度が400 μg/mLまで上昇している症例もあり¹¹⁾、腎機能低下患者ではCTRXの体内動態に個人差が大きいことが考えられる。本症例のCSF中のCTRX濃度は4.87 μg/mLであり、Nauらの報告では非髄膜炎時のCSFへの移行率は3%程度であることから¹⁵⁾、血中濃度を162.3 μg/mLと推定した。正常な腎機能患者へCTRXを2 g/day投与した血中濃度トラフ値は13~15 μg/mLであり、健康な成人のトラフ値と比較して約10倍以上と推測された¹⁶⁾。CSF濃度は非髄膜炎時と比較すると4倍以上であったが¹⁵⁾、髄膜炎時と比較すると同程度であった²³⁾。脳へ薬物が到達する経路は血液脳関門(blood brain barrier: BBB)から直接到達する経路と血液脳脊髄関門(blood-cerebrospinal fluid barrier: BCSFB)を經由してCSFから到達する経路がある²⁾。BBBは脳毛細血管細胞が密着結合しており、fenestraやエンドサイトーシスがほとんどない²⁴⁻²⁶⁾。一方、BCSFBは脈絡叢が密着結合し、脈絡叢内の毛細血管にはfenestraがある²⁷⁾。CTRXはペプチドトランスポーター2および3(PEPT2, 3)や有機アニオントランスポーター(OAT)により排泄をうけることが知られている^{15, 28)}。BBBやBCSFBにおいてはPEPT2, 3やOATは異物排泄的に働き、CTRXを血液側へ輸送する²⁹⁾。また、尿毒症物質もOATにより輸送されるといわれている³⁰⁾。しかし、CTRXはPEPT2, 3およびOATの親和性が低く比較的排泄をうけにくい²⁹⁾。血中への排泄におけるCTRXの能動輸送には遺伝多型も関与があると報告されており、*ABCC2 1249 rs 2273697 G<A*ではCSFは高値を示すことがわかっている³¹⁾。そのため、BBBにおいてCTRXは主に単純拡散が移行する方法と考えられる²⁴⁻²⁶⁾。BCSFBでは単純拡散に加え、CTRXは分子量が比較的小さいため遊離体では血管内皮細胞のfenestraを通過すると考えられる²⁷⁾。BBBにおける障害の程度を Q_{ab} ($CSF_{ab}/血清_{ab}$)で表すことができ、基準値の Q_{ab} は $(4+年齢/15) \times$

10^{-3} から求めることができる³²⁾。本症例の Q_{ab} は 10.2×10^{-3} と基準値の 8.73×10^{-3} に対して16.8%上昇し、BBBにおいて障害が疑われた³³⁾。CTRXは100 μg/mL以下の低濃度ではタンパク結合率が90~95%とされ、400 μg/mL以上の高濃度になると約60%まで低下する³⁴⁾。Simonらの母集団データから血中濃度を推定したところ、ピーク値が300 μg/mLと推定され、遊離体が増加していたと考えられる³⁵⁾。本症例では血中濃度や遺伝多型を測定できなかったが、CSF濃度が高値であったことおよび血液透析患者へCTRXを投与した際の血中濃度から^{11, 13)}、血中濃度が上昇していた可能性は高い。通常CTRXはBBBを通過しづらいと考えられるが、BBBの障害に加え遊離体の増加による単純拡散の促進により通過した可能性がある。BCSFBでは増加したCTRXの遊離体がfenestraを通過することでCSFが高値を示し、脳質側へ輸送されたと考えられる。BBBおよびBCSFBの通過に加え、CTRXの親和性がPEPT2, 3やOATに対して低いことやOATからの排泄における尿毒症物質との競合が脳実質のCTRX濃度上昇につながり、AAEを発症したと考察した。

本症例はCSF濃度からCTRXによるAAEの診断にいたった報告である。CSFはCTRXの脳への移行性を評価することができる方法の一つであり、CSF中のCTRX測定はAAEの診断に有用な可能性があると考えられる。抗菌薬によるAAEは頻度の少ない有害事象であるが、高齢者や腎機能低下患者へCTRXが投与されている場合に辻褄のあわない言葉や意識レベルの低下などを生じた場合はAAEを疑う必要がある。しかしCTRXによるAAEの症例においてCSF濃度を測定した報告は限られているため、今後集積していく必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Klein N C, Cunha B A: Third-generation cephalosporins. *Med Clin North Am* 1995; 79: 705-19
- 2) Nau R, Sorgel F, Eiffert H: Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 858-83
- 3) Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd L A, et al: High cefepime plasma

- concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients with mild impairment of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4360-7
- 4) Martínez-Rodríguez J E, Barriga F J, Santamaria J, Iranzo A, Pareja J A, Revilla M, et al: Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *Am J Med* 2001; 111: 115-9
 - 5) Roncon-Albuquerque R Jr., Pires I, Martins R, Real R, Sousa G, von Hafe P: Ceftriaxone-induced acute reversible encephalopathy in a patient treated for a urinary tract infection. *Neth J Med* 2009; 67: 72-5
 - 6) Sato Y, Morita H, Wakasugi H, Iijima S, Kawashima E, Wakayama Y, et al: Reversible choreoathetosis after the administration of ceftriaxone sodium in patients with end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2010; 340: 382-4
 - 7) Kim K B, Kim S M, Park W, Kim J S, Kwon S K, Kim H Y: Ceftriaxone-induced neurotoxicity: case report, pharmacokinetic considerations, and literature review. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 1120-3
 - 8) Sharma N, Batish S, Gupta A: Ceftriaxone-induced acute reversible encephalopathy in a patient with enteric fever. *Indian J Pharmacol* 2012; 44: 124-5
 - 9) Safadi S, Mao M, Dillon J J: Ceftriaxone-induced acute encephalopathy in a peritoneal dialysis patient. *Case Rep Nephrol* 2014; 2014: 108185
 - 10) Hagiya H, Miyawaki K, Yamamoto N, Yoshida H, Kitagawa A, Asaoka T, et al: Ceftriaxone-induced Neurotoxicity in a Patient after Pancreas-Kidney Transplantation. *Intern Med* 2017; 56: 3103-7
 - 11) Inoue Y, Doi Y, Arisato T, Sugioka S, Koga K, Nishioka K, et al: Three Cases of Hemodialysis Patients Receiving High-Dose Ceftriaxone: Serum Concentrations and Its Neurotoxicity. *Kidney Int Rep* 2017; 2: 984-7
 - 12) Dubin I, Schattner A: Iatrogenic coma: ceftriaxone-associated encephalopathy. *Postgrad Med J* 2018; 94: 357-8
 - 13) Suzuki S, Naito S, Numasawa Y, Asada M, Shoji N, Zeniya M, et al: Encephalopathy Induced by High Plasma and Cerebrospinal Fluid Ceftriaxone Concentrations in a Hemodialysis Patient. *Intern Med* 2019; 58: 1775-9
 - 14) Kotani A, Hirai J, Hamada Y, Fujita J, Hakamata H: Determination of ceftriaxone concentration in human cerebrospinal fluid by high-performance liquid chromatography with UV detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2019; 1124: 161-4
 - 15) Nau R, Prange H W, Muth P, Mahr G, Menck S, Kolenda H, et al: Passage of cefotaxime and ceftriaxone into cerebrospinal fluid of patients with uninflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1518-24
 - 16) Pollock A A, Tee P E, Patel I H, Spicehandler J, Simberkoff M S, Rahal J J Jr: Pharmacokinetic characteristics of intravenous ceftriaxone in normal adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 816-23
 - 17) Mattappalil A, Mergenhagen K A: Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther* 2014; 36: 1489-511.e4
 - 18) Bhattacharyya S, Darby R R, Raibagkar P, Gonzalez Castro L N, Berkowitz A L: Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology* 2016; 86: 963-71
 - 19) Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S: Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology* 2015; 85: 1332-41
 - 20) De Sarro A, Ammendola D, Zappala M, Grasso S, De Sarro G B: Relationship between structure and convulsant properties of some beta-lactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 232-7
 - 21) Patel I H, Sugihara J G, Weinfeld R E, Wong E G, Siemsen A W, Berman S J: Ceftriaxone pharmacokinetics in patients with various degrees of renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 438-42
 - 22) Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al: Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care* 2019; 23: 104
 - 23) Buke A C, Cavusoglu C, Karasulu E, Karakartal G: Does dexamethasone affect ceftriaxone penetration into cerebrospinal fluid in adult bacterial meningitis. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 452-6
 - 24) Reese T S, Karnovsky M J: Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol* 1967; 34: 207-17
 - 25) Brightman M W, Reese T S: Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *J Cell Biol* 1969; 40: 648-77
 - 26) Brightman M W, Klatzo I, Olsson Y, Reese T S: The blood-brain barrier to proteins under normal and pathological conditions. *J Neurol Sci* 1970; 10: 215-39
 - 27) Jiménez A J, Domínguez-Pinos M D, Guerra M M, Fernández-Llebrez P, Pérez-Figares J M: Structure and function of the ependymal barrier and diseases associated with ependyma disruption. *Tissue Barriers* 2014; 2: e28426
 - 28) Takeda M, Babu E, Narikawa S, Endou H: Interaction of human organic anion transporters with various cephalosporin antibiotics. *Eur J Pharmacol* 2002; 438: 137-42
 - 29) Daneman R, Zhou L, Agalliu D, Cahoy J D, Kaushal A, Barres B A: The mouse blood-brain barrier transcriptome: a new resource for understanding the development and function of brain endothelial cells. *PLoS One* 2010; 5: e13741
 - 30) Wu W, Bush K T, Nigam S K: Key Role for the Organic Anion Transporters, OAT1 and OAT

- 3, in the *in vivo* Handling of Uremic Toxins and Solutes. *Sci Rep* 2017; 7: 4939
- 31) Allegra S, Cardellino C S, Fatiguso G, Cusato J, De Nicolò A, Avataneo V, et al: Effect of *ABCC2* and *ABCG2* Gene Polymorphisms and CSF-to-Serum Albumin Ratio on Ceftriaxone Plasma and Cerebrospinal Fluid Concentrations. *J Clin Pharmacol* 2018; 58: 1550-6
- 32) Reiber H: Cerebrospinal fluid-physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. *Mult Scler* 1998; 4: 99-107
- 33) Reiber H: External quality assessment in clinical neurochemistry: survey of analysis for cerebrospinal fluid (CSF) proteins based on CSF/serum quotients. *Clin Chem* 1995; 41: 256-63
- 34) Popick A C, Crouthamel W G, Bekersky I: Plasma protein binding of ceftriaxone. *Xenobiotica* 1987; 17: 1139-45
- 35) Simon N, Dussol B, Sampol E, Purgus R, Brunet P, Lacarelle B, et al: Population pharmacokinetics of ceftriaxone and pharmacodynamic considerations in haemodialysed patients. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 493-501

Ceftriaxone-induced encephalopathy occurring during hemodialysis: a case report

Yuki Nakano^{1,2)}, Shigehisa Mizuta³⁾, Hisao Otakeno¹⁾, Taichi Matsumoto⁴⁾,
Keisuke Migita⁴⁾, Shuji Hara⁴⁾ and Kenjo Yokoo¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Saiseikai Futsukaichi Hospital, 3-13-1 Yumachi, Chikushino, Fukuoka, Japan

²⁾ Department of Environmental Medicine and Infectious Disease, Kyushu University

³⁾ Department of Neurology, Saiseikai Futsukaichi Hospital

⁴⁾ Department of Drug Informatics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University

Antimicrobial agents sometimes cause Type I, II, or III antibiotic-associated encephalopathy (AAE). Ceftriaxone (CTRX) reportedly induces Type I AAE, the risk of which is considered to be notably high in the elderly and patients with chronic kidney disease.

A 71-year-old male patient with end-stage renal failure developed AAE after being treated CTRX (2 g/day) for suspected bacteremia complicating ischemic enteritis. We report a case of AAE diagnosed by the cerebrospinal fluid (CSF) concentration of CTRX. On day 6, the patient exhibited abnormal behavior. On day 9, he became unable to communicate and presented right conjugate deviation and repetitive motions. Meningitis was ruled out based on the findings of a CSF specimen obtained by lumbar puncture. We considered encephalitis with encephalopathy to be highly probable because the concentration of CTRX in the CSF (4.87 $\mu\text{g/mL}$) was four times higher than that in non-meningitis patients. Therefore, we made the diagnosis of AAE with CTRX; when the antibiotic administered was switched from CTRX to levofloxacin, the consciousness level of the patient gradually improved. When CTRX is administered to elderly patients and patients with risk factors such as impaired renal function, attention should be paid to the possible development of AAE. Also, CSF examination is one of the methods to assess the transmissibility of CTRX to the brain, and the measurement of CTRX in the CSF may be useful for the diagnosis of AAE.