

低体重な血液透析患者において非常に高いセフトリアキソン血中濃度を認めた抗菌薬関連脳症と考えられる1例

内田 裕之¹⁾・坂口 隆志²⁾・本郷 偉元³⁾・篠田こずえ⁴⁾・田代 渉⁴⁾・松元 一明⁴⁾
佐村 優⁵⁾・加藤 智之⁶⁾・関口 愛¹⁾・中島 美治¹⁾・満田 正樹¹⁾・河井 良智¹⁾

¹⁾ 関東労災病院薬剤部*

²⁾ 同 腎臓内科

³⁾ 同 感染症内科

⁴⁾ 慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

⁵⁾ 横浜総合病院薬剤部

⁶⁾ 武蔵野赤十字病院薬剤部

受付日：2021年7月1日 受理日：2021年9月22日

われわれは第3世代セファロスポリン系抗菌薬であるセフトリアキソン（CTRX）による抗菌薬関連脳症（AAE）を疑う症例を経験した。83歳女性，身長140 cm，体重37 kgの透析患者の菌血症に対して第3病日からCTRX 1日2 gを投与した。第8病日に一過性の意識変調を認め，頭部核磁気共鳴画像法検査を実施したが，有意な所見はなかった。第14病日に再びGlasgow Coma Scale（GCS）E1V1M1の意識障害を認めた。感染症，ビタミン欠乏症，てんかん発作などの可能性とともに，CTRXによるAAEの可能性を考え，CTRXの投与を中止した。第16病日の脳波は徐波化に加えて三相波の混入を認めたが，第23病日には高振幅徐波は完全消失した。その後の検査で，第8病日のCTRXトラフ血中濃度は1,077.6 μg/mLと非常に高い値であった。CTRX血中濃度の低下とともに，意識レベルは改善したが，投与中止から6日を要した。非常に高い血中濃度の原因は，高度腎機能障害患者であること，低効率な透析条件による排泄低下の可能性があること，低体重な患者に相対的に高投与量を継続投与したことが考えられた。このような特徴を有する患者においては，投与量設定に注意し，AAEを疑った際には血中濃度測定を含めた適切な検査を実施して，早期対応に努める必要性が示唆された。

Key words: ceftriaxone, antibiotic-associated encephalopathy, hemodialysis, low-body-weight

はじめに

抗菌薬関連脳症（antibiotic-associated encephalopathy；AAE）は，入院患者における意識障害の原因の一つとして知られているが，十分認知されているとはいえない¹⁾。AAEは第4世代セファロスポリン系抗菌薬であるセフェピム（CFPM）において，男性，腎機能低下者，高投与量と高いトラフ濃度の症例で発現しやすいことが報告されている²⁾。第3

世代セファロスポリン系抗菌薬であるセフトリアキソン（CTRX）における報告も散見されるが，血中濃度との関係など機序は明確ではない。しかし，これまでの報告³⁻⁸⁾では高齢者や腎機能低下者が多く，中毒性有害事象の可能性に注意が必要である。今回われわれは，CTRXで菌血症の治療中にAAEを疑う意識障害を認めた症例を経験した。意識障害の原因検索としてCTRX血中濃度を測定したところ，既報と比較して非常に高い血中濃度を認めたので報告

*神奈川県川崎市中原区木月住吉町1-1

する。

本研究は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則に則り、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年文部科学省・厚生労働省・平成29年一部改正）を遵守し、保険適用外検査の実施および学術研究への協力に際して本人へ文書による同意を取得し、関東労災病院研究倫理委員会の承認（受付番号：第G2021-1号）を得て実施した。

1. 症例

83歳女性、身長140 cm、体重37 kgであり、入院1年前に糖尿病性腎症に対して血液透析（週3回、1回3時間）が導入された患者である。既往歴は、糖尿病、慢性腎臓病、高血圧であった。常用薬はリナグリプチン1日5 mg、クエン酸第二鉄水和物1日250 mg、アムロジピンベシル酸塩1日5 mg、オロパタジン塩酸塩1日2.5 mg、ナルフラフィン塩酸塩1日2.5 μg、宮入菌製剤1日6錠、ボノプラザンフマル酸塩1日20 mgであった。

入院当日、透析開始後に39℃の発熱があり、他院から救急搬送された。入院時の身体所見は、体温38.1℃、心拍数93/分、血圧133/53 mmHg、呼吸数20/分、末梢血酸素飽和度は室内気で96%であった。血液検査所見は、白血球数16,700/μL、ヘモグロビン8.4 g/dL、血小板数14.2×10⁴/μL、血清アルブミン値2.7 g/dL、血中尿素窒素14 mg/dL、血清クレアチニン値2.54 mg/dL、血清ナトリウム値140 mEq/L、血清カリウム値3.6 mEq/L、血清クロール値103 mEq/L、随時血糖78 mg/dL、C反応性蛋白3.7 mg/dL、プロカルシトニン3.2 ng/mL、総ビリルビン値0.7 mg/dL、γ-GTP 9 U/L、AST 6 U/L、ALT 10 U/L。尿検査はPH 7.5、蛋白+3、糖±、ケトン-、潜血-、RBC 1未満/HPF、WBC 10~19/HPF、細菌±、であり、尿培養では*Candida glabrata*が10³/CFU検出された。採取した血液培養から*Serratia marcescens* [タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) : S, CTRX : S, セフトジジム (CAZ) : S, CFPM : S, アズトレオナム (AZT) : S, メロペネム (MEPM) : S, アミカシン (AMK) : S, レボフロキサシン (LVFX) : S] を検出した。前医で抗菌薬先行投与があったことから、尿所見は乏しいものの身体所見や造影CTにおいてもその他の感染を疑わせる所見がなかったため、臨床的に尿路感染症と診断し、菌血症に対して第3病

日から第13病日までCTRX 1回2 gを24時間間隔で投与した。第8病日の血液検査所見は、白血球数13,800/μL、C反応性蛋白は5.12 mg/dLと横ばいであったが、透析後の体温36.7℃と解熱を認めた。しかし同日に初めて意識変容、呂律障害、反応鈍麻を認めた。血圧、脈拍、呼吸は正常で、指示動作は可能であり、脳神経症状や四肢麻痺は認めず、意識レベルはGlasgow Coma Scale (GCS) E4V4M6であった。頭部核磁気共鳴画像法検査 (MRI) の結果は陳旧性脳梗塞のみで有意な所見はなかった。明確な原因は指摘できず、慎重に経過観察することとした。第9病日から第13病日までは症状出現はなく、この時点では精神神経症状は不穏による一過性と考えていた。

第14病日に再びGCS E1V1M1と意識障害が出現、対光反射も一時的に消失した。右顔面にスバズム兆候や口部自動症、頸部の右への回旋を認めたことから、左大脳半球を焦点とするてんかん発作を考え、ジアゼパム5 mgを静脈投与したが反応は認められなかった。血液検査を実施すると、白血球数21,800/μL、ヘモグロビン8.4 g/dL、血小板数16.4×10⁴/μL、血清アルブミン値2.5 g/dL、血中尿素窒素38 mg/dL、血清クレアチニン値5.38 mg/dL、血清ナトリウム値144 mEq/L、血清カリウム値3.1 mEq/L、血清クロール値105 mEq/L、随時血糖75 mg/dL、C反応性蛋白7.4 mg/dL、血中アンモニア濃度14 μmol/L、総ビリルビン値0.2 mg/dL、γ-GTP 7 U/L、AST 9 U/L、ALT 8 U/L、甲状腺刺激ホルモン値6.61 μIU/mL、FT₄ 0.88 ng/dLであり、肝酵素や電解質などに異常所見は認めなかった。また第8病日に測定していた血中ビタミンB₁ 16 ng/mL (基準値：24~66 ng/mL)、血中ビタミンB₂ 88.2 ng/mL (基準値：66.1~111.4 ng/mL)、血中ピリドキシン≤0.3 ng/dL (基準値：<3 ng/mL)、血中ピリドキサル測定不能 (基準値：6~40 ng/mL)、ピリドキサミン≤0.2 ng/dL (基準値：<0.6 ng/mL)、血中ビタミンB₁₂ 313 pg/mL (基準値：180~914 pg/mL)であり、血中ビタミンB₁が低値であったことからWernicke脳症の可能性を考え、チアミン1日110 mgの経静脈投与を開始した。鑑別診断として、感染症の悪化から意識障害へいたった可能性の他に、CTRXによるAAEの可能性も考えられた。CTRXは11日間投与し、菌血症に対する最低治療

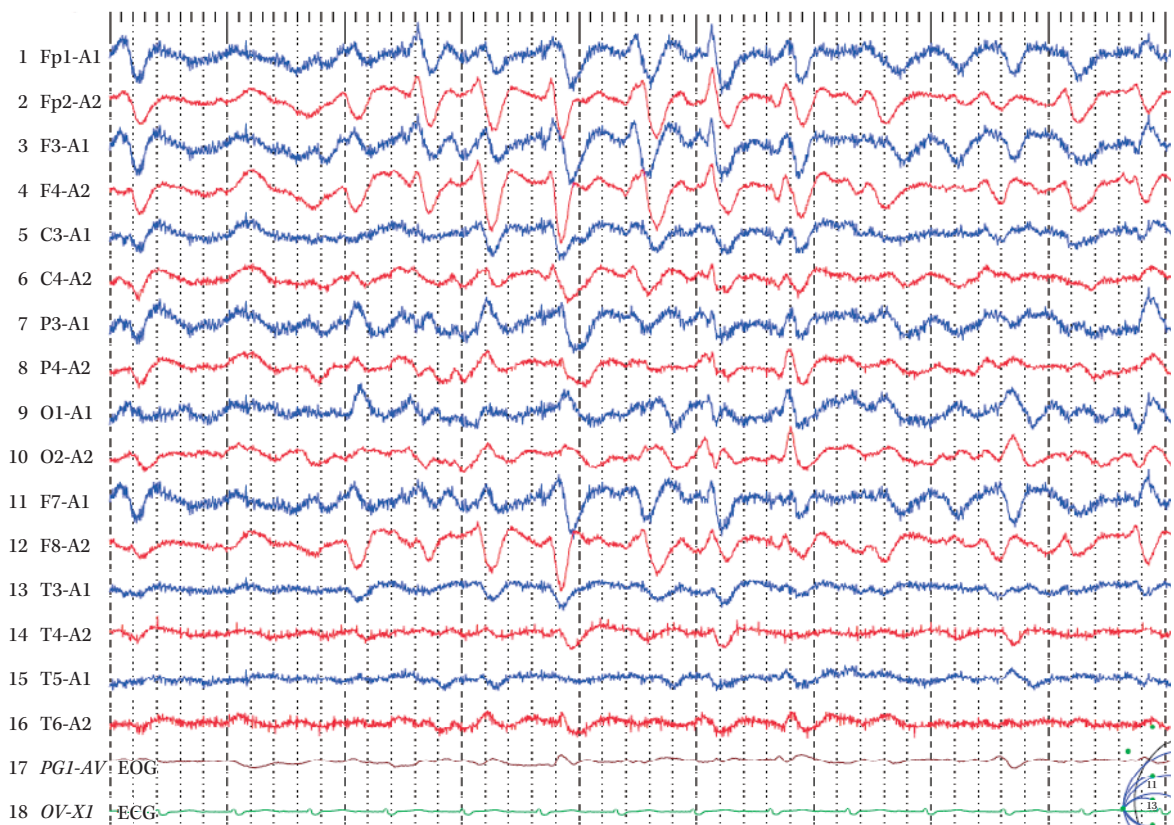


Fig. 1. Electroencephalogram showing triphasic waves, mainly in the frontal area.

期間は経過しており、全身状態が安定していたため、感染症科医師と協議のうえ、CTRXの投与を中止して慎重に経過観察することとした。脳脊髄液(CSF)検査については、神経内科医師と協議したが、てんかん発作が鑑別の上位であり、積極的に髄膜炎を疑う所見ではないとのことで腰椎穿刺は実施しなかった。

第15病日、GCS E1V1M1と意識レベルに変化はなかったが、発熱、酸素化低下を認め、誤嚥性肺炎の併発と考えTAZ/PIPC 2.25 gを8時間間隔で投与開始した。

第16病日、意識障害の原因検索目的に脳波を測定したところ、徐波化に加えて三相波の混入を認め、CTRX脳症やWernicke脳症などと矛盾しない所見と考えた(Fig. 1)。

CTRX中止後、緩徐に意識レベルは改善し、第21病日には、GCS E4V5M6となり、食事やリハビリを再開した。第23病日に再検した脳波では、高振幅徐波が完全消失していた。

後日、血清検体を慶應義塾大学薬学部薬効解析学

講座へ送付し、高速液体クロマトグラフィーを用いてCTRX血中濃度を測定したところ、最初に意識障害を認めた第8病日の血中濃度が1,077.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高値であることが判明した。また意識障害が改善傾向となった後の第18病日の血中濃度は49.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と低下を認めた(Fig. 2)。

II. 考察

本症例における意識障害の原因は、CTRXによるAAEの他に、感染症、ビタミン欠乏症、てんかん発作などの可能性が考えられ、因果関係の特定は難しかった。ビタミンB₁とB₆の低下は透析による喪失と考えられ、意識障害や脳波異常を認めることが知られていることから経静脈的補充にて対処した。ビタミン補充療法を開始したのはCTRXの投与中止と同時期であったので、ビタミン欠乏症が今回の意識障害の原因であった可能性は考えられる。

CTRXの血中濃度に関しては幾つかの報告がある。Pollockら⁹⁾は、腎機能が正常な健康成人男子にCTRX 2 gを静注後の最高血中濃度は255 \pm 41 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、最低血中濃度は45 \pm 11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と報告してい

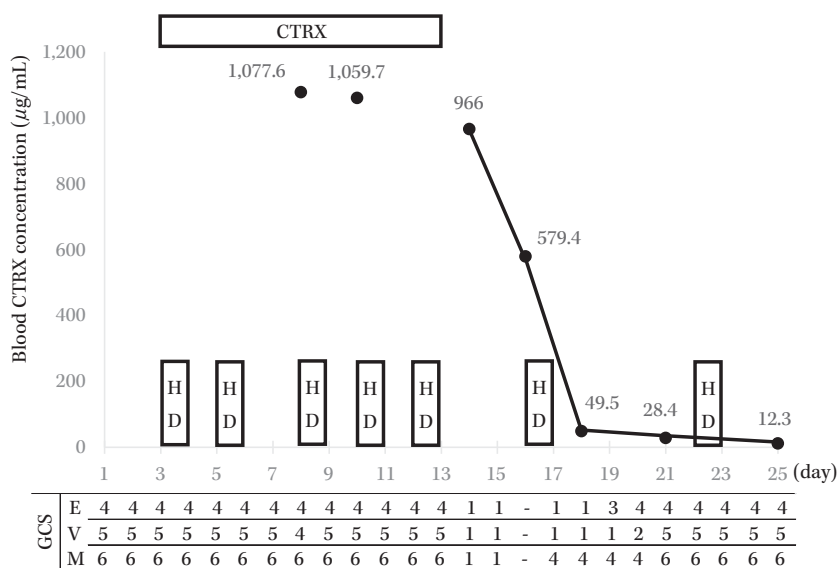


Fig. 2. Time-course of the blood ceftriaxone concentrations and Glasgow Coma Scale scores.

The concentrations were measured before hemodialysis session or infusion of ceftriaxone (2 g). HD denotes hemodialysis day.

る。また CTRX による AAE が疑われた症例の透析前血中濃度については、約 120 µg/mL³⁾、450 µg/mL⁴⁾、472 µg/mL および 422 µg/mL⁵⁾との報告や、AAE 症例集積における血中濃度中央値は 81.4 µg/mL⁶⁾などの報告がある。

今回はいずれも CTRX 投与前のトラフ値を測定したが、最も高値であった第 8 病日の 1,077.6 µg/mL は通常の 24 倍に達していた。また、1,077.6 µg/mL を起点として、分布容積を 0.21 L/kg¹⁰⁾と設定して CTRX 2 g 投与後の最高血中濃度を推算すると 1,200 µg/mL を超えている可能性が考えられ、既報と比較しても非常に高い血中濃度であった。CTRX による AAE が疑われた症例報告^{3,7,8)}においては、CSF の CTRX 濃度を測定し診断に用いる方法も散見されるが、本症例では CSF を採取しておらず、比較検討にいたらなかった。

投与中止後の消失相の 2 点（第 14 病日 13 時が 966.0 µg/mL、第 16 病日 9 時が 579.4 µg/mL）から 1 次速度式を用いて血中濃度半減期を推算すると 59.7 hr となり、米国添付文書に記載されている血液透析患者の半減期 14.7 hr と比較すると著明に延長していることが推察された。CTRX は胆汁排泄を受けるが、胆管炎、肝機能障害などの異常を示唆する所見は認められなかった。CTRX は通常、透析による除去は期待されないと考えられているが、

維持透析患者の一部では、CTRX の排泄率に個人差が大きい可能性が報告されている¹¹⁾。本症例の入院中における透析条件は、ダイアライザーが FLX-12（膜材質：ポリエステル系ポリマーアロイ、有効膜面積：1.2 m²、日機装株式会社）、血液流量が 130 mL/min、1 回 3 時間の血液透析を週 2 回と、非常に低効率な特徴があり、CTRX の排泄低下に影響した可能性は否定できない。

また Tan ら¹²⁾は、高齢者における CTRX の母集団薬物動態解析の中で、腎機能が同じでも低体重の場合、ピーク濃度や血中濃度-時間曲線下面積 (area under the blood concentration-time curve; AUC) などが上昇することを報告している。Inoue ら⁵⁾の報告で AAE を発症した症例の体重は 57.2 kg および 53.7 kg、Lacroix ら⁶⁾のセファロスポリン系抗菌薬における AAE 調査での平均体重は 69.8 kg であり、本症例が 37 kg と低体重であったことは、CTRX が高い血中濃度にいたった原因の一つと考えられる。

本症例は菌血症であったため CTRX を 1 日 2 g 投与したが、本邦添付文書では、「高度の腎機能障害患者は、本剤が過剰に蓄積する可能性があるため、血中濃度を頻回に測定できない場合には投与量が 1 g/日を超えないようにすること」と使用上の注意が記載されている。本症例の非常に高い血中濃度は、高度腎機能障害患者であること、低効率な透析条件

による排泄低下の可能性があることに加え、低体重な患者に対して、相対的に高投与量を継続投与したことが原因と考えられた。

一般に抗菌薬によって脳症のような重篤な中枢神経系副作用が起こる確率は1%以下と考えられている。しかし腎機能低下患者を多く含むICU患者を対象としたCFPMによる中枢神経障害の発症は15%との報告¹³⁾もある。AAEのうち、セファロスポリン系抗菌薬によるものはtype 1に分類される。セファロスポリン系抗菌薬のAAEは幻視やせん妄は13%と少ない。けいれん発作については、けいれん性 (seizure) はペニシリンおよびセファロスポリン系抗菌薬のAAEでそれぞれ38%, 35%と関連を認めるが、特にセファロスポリン系抗菌薬では非けいれん性 (nonconvulsive seizure) が54%と多いことが知られている。95%に脳波異常を認め、MRIは正常で、投与開始数日で発症し、中止後数日で改善するとされている¹⁾。また、Triplet¹⁴⁾は、CTRXとCFPMによるAAE症例の臨床所見および脳波所見を解析し、すべての患者に意識低下や錯乱を伴う脳症が認められ、中毒性脳症を呈し、脳波では三相波を認めることを報告している。本症例は、脳波異常を認めること、MRIが正常であること、投与中止後に改善したことなどから、CTRXによるAAEとして矛盾しないと考えられた。

フランスにおけるセファロスポリン系抗菌薬によるAAEのデータベース調査⁶⁾によると、CTRX血漿濃度を測定しえた18症例の85.9%がCTRX血漿濃度の基準値10~30 mg/Lを超えており、そのうち50.0%は腎機能障害患者であった。腎機能障害患者は、単に薬物血中濃度が上昇しやすいだけでなく、蛋白尿によって低蛋白血症があると総薬物濃度に対する遊離型薬物濃度の割合が増加するため、AAEの危険因子と指摘されている。本症例は、腎機能障害患者で低蛋白血症もあったことから、AAEを発症しやすい状況であったと考えられる。

以上より本症例は、CTRX血中濃度が異常高値であったこと、臨床所見が典型的であったこと、AAEの危険因子を有していたことなどから、臨床的診断にいたった。

CTRXによるAAEへの対処としては、特別な治療の追加はせず、投与中止で経過観察したが、意識レベルの改善を認めるまでに6日を要した。Bhat-

tacharyyaらの総説¹⁾によると、セファロスポリン系抗菌薬のAAEは症状改善まで中央値3日とされており、本症例で改善に2倍の時間がかかった原因としては、前述した高い血中濃度が原因と考えられた。また、松下らは、CTRXによる脳症に対して血液吸着で治療した症例を報告している¹⁵⁾。本症例では、CTRX血中濃度が異常高値と判明したのは、意識障害が改善したあとであったことから、特異的な治療となる血液吸着を実施するにいたらなかった。

セファロスポリン系抗菌薬のAAEはCFPMで多く報告されている^{14,16)}。しかし前述のフランスにおける副作用データベース調査⁶⁾によると、CTRXとCFPMによる重篤な中枢神経系副作用は同程度と報告されている。平成30年度レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) オープンデータ¹⁷⁾によるとCTRXはCFPMの約9倍の使用量がある抗菌薬であることから、CTRXのAAEは潜在し過小評価されている可能性がある。本症例のように実臨床においてAAEは他の神経疾患との鑑別が困難である。CTRXの添付文書では、血中濃度測定の必要性に言及しているが、本邦ではCTRX血中濃度測定は保険適用外であり、高速液体クロマトグラフィーなど研究設備のある施設での測定に限定される。本症例でも検体採取から結果を得るまで数週間を要し、適時的な鑑別診断に活用することは難しかった。今後、AAEを疑った時点でCTRX血中濃度測定が実施できるよう、保険収載や検査センターでの取り扱いなど、一般診療で利用可能な検査体制が望まれる。

成人における中枢神経系感染症の場合、CTRXは1日4gの高用量を用いる必要がある¹⁸⁾。Le Turnierらは、高齢者や腎不全の患者では処方には注意が必要としながらも、高用量の忍容性は良好だと報告している¹⁹⁾。一方、米国Clinical & Laboratory Standards Instituteの基準では、腸内細菌科細菌に対するCTRXの標準投与量は1g 24時間ごととなっている。本症例のように日本人における低体重で高度な腎機能障害を有する患者では、CTRXが予期せず高い血中濃度に達することがあるため、中枢神経感染症や敗血症のようにやむを得ず高用量を投与する場合を除き、CTRXの投与量を1日1gとする使用上の注意を遵守すべきと考える。

本症例は、CTRXが既報と比較して非常に高い

血中濃度に到達したことが最も意識障害に関連していると考え、AAEの診断にいたった。また、低体重、血液透析患者であることが異常な血中濃度上昇の要因であると考えられたことから、このような特徴を有する患者においては、投与量設定に注意し、AAEを疑った際には血中濃度測定を含めた適切な検査を実施して、早期対応に努める必要性が示唆された。

利益相反自己申告：松元一明はMeiji Seikaファーマ株式会社から資金援助を受けている。内田裕之、坂口隆志、本郷偉元、篠田こずえ、田代渉、佐村優、加藤智之、関口愛、中島美治、満田正樹、河井良智は申告すべきものなし。

文献

- 1) Bhattacharyya S, Darby R R, Raibagkar P, Gonzalez Castro L N, Berkowitz A L: Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology* 2016; 86: 963-71
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Yokoyama Y, Hosokawa N, Kudo T, Goda H, Ito K, Suzuki M, et al: Chorea-like symptoms and high blood concentration of ceftriaxone in a patient undergoing hemodialysis: A case report. *J Infect Chemother* 2020; 26: 285-8
- 5) 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
- 6) Lacroix C, Kheloufi F, Montastruc F, Bennis Y, Pizzoglio V, Micallef J: Serious central nervous system side effects of cephalosporins: A national analysis of serious reports registered in the French Pharmacovigilance Database. *J Neurol Sci* 2019; 398: 196-201
- 7) 中野祐樹, 水田滋久, 大竹野久雄, 松本太一, 右田啓介, 原 周司, 他: 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. *日化療会誌* 2021; 69: 286-92
- 8) 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
- 9) 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
- 10) St Peter W L, Redic-Kill K A, Halstenson C E: Clinical pharmacokinetics of antibiotics in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 169-210
- 11) Patel I H, Kaplan S A: Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man. *Am J Med* 1984; 77: 17-25
- 12) Tan S J, Cockcroft M, Page-Sharp M, Arendts G, Davis T M E, Moore B R, et al: Population Pharmacokinetic Study of Ceftriaxone in Elderly Patients, Using Cystatin C-Based Estimates of Renal Function To Account for Frailty. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e00874-20
- 13) Fugate J E, Kalimullah E A, Hocker S E, Clark S L, Wijdicks E F, Rabinstein A A: Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care* 2013; 17: R264
- 14) Triplett J D, Lawn N D, Chan J, Dunne J W: Cephalosporin-related neurotoxicity: Metabolic encephalopathy or non-convulsive status epilepticus? *J Clin Neurosci* 2019; 67: 163-6
- 15) 松下泰祐, 古田 充, 島田直幸, 今井淳裕, 岡香奈子, 勝間勇介, 他: セフトリアキソンによる脳症に対して, 血液吸着で治療した透析患者の1例. *透析会誌* 2021; 54: 229-34
- 16) 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
- 17) 厚生労働省: 第5回NDBオープンデータ_第2部(データ編)_処方薬(内服/外用/注射)_入院_性年齢別薬効分類別数量 [cited 2021 Apr 4] <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000560116.xlsx>
- 18) 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
- 19) Le Turnier P, Navas D, Garot D, Guimard T, Bernard L, Tattevin P, et al: Tolerability of high-dose ceftriaxone in CNS infections: a prospective multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 1078-85

A case of antibiotic-associated encephalopathy with very high blood concentrations of ceftriaxone in a low-body-weight patient on hemodialysis

Hiroyuki Uchida¹⁾, Takashi Sakaguchi²⁾, Igen Hongo³⁾, Kozue Shinoda⁴⁾,
Sho Tashiro⁴⁾, Kazuaki Matsumoto⁴⁾, Masaru Samura⁵⁾, Tomoyuki Kato⁶⁾,
Mana Sekiguchi¹⁾, Miharu Nakajima¹⁾, Masaki Mitsuda¹⁾ and Yoshitomo Kawai¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Kanto Rosai Hospital, 1-1 Kizukisumiyoshi, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa, Japan

²⁾ Division of Nephrology, Kanto Rosai Hospital

³⁾ Division of Infectious Diseases, Kanto Rosai Hospital

⁴⁾ Division of Pharmacodynamics, Keio University Faculty of Pharmacy

⁵⁾ Department of Pharmacy, Yokohama General Hospital

⁶⁾ Department of Pharmacy, Musashino Red Cross Hospital

We encountered a patient under maintenance hemodialysis with suspected antibiotic-associated encephalopathy (AAE) caused by ceftriaxone (CTRX), a third-generation cephalosporin. The patient was an 83-year-old woman, 140 cm tall, with a body weight of 37 kg. She was treated with 2 g CTRX daily for bacteremia starting on day 3 of admission. Transient alteration of consciousness was observed on day 8 of admission, and on day 14 of admission, the patient became unconscious, with a Glasgow Coma Scale of E1V1M1. We considered the possibility of AAE caused by CTRX, as well as the possibility of infection, vitamin deficiency, and epileptic seizures, and discontinued CTRX administration. On day 16 of admission, her electroencephalogram showed slow waves and triphasic waves. Then, on day 23 of admission, the slow waves completely disappeared. Later, it was found that the trough concentration of CTRX on day 8 of admission was markedly elevated to 1,077.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The consciousness level improved with decrease in the blood CTRX concentrations, but only 6 days after discontinuation of CTRX. We considered that the markedly elevated blood CTRX concentrations were due to the severe renal dysfunction and reduced excretion of the drug on account of inefficient dialysis conditions, and the relatively high dose of the drug administered to a patient with a low-body-weight. We wish to emphasize the need to pay attention to the dosage of CTRX in patients with these characteristics and the need to measure the blood CTRX concentrations without delay in patients with suspected AAE.