症例報告

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

松下 泰祐¹ 古田 充² 島田 直幸³ 今井 淳裕⁴
 岡 香奈子¹ 勝間 勇介⁵ 松岡 佑季¹ 大田 南欧美¹
 末光 浩太郎¹ 和 泉 雅章¹

¹ 関西労災病院腎臓内科 ² 関西労災病院神経内科

³ 大阪労災病院腎臓内科 ⁴ 兵庫県立西宮病院腎臓内科

⁵ 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学

キーワード：セフトリアキソン，脳症，血液透析，血液吸着

〈要旨〉

症例は66歳，女性．人工血管内シャントにより維持透析されていた．発熱のため前医を受診し感染症疑いで入院．入院第1病日よりセフトリアキソン（CTRX）2 g/日の投与開始．第3病日人工血管感染の診断となり，改善を認めないため第10病日手術目的にて当院に転院．第16病日人工血管部分置換術を行った．第17病日より意識レベルが低下し，第18病日に昏睡状態となった．頭部CT・MRIや髄液検査で特異的所見を認めず，CTRXによる脳症の可能性を考えた．CTRXは蛋白結合率が高く血液透析（hemodialysis：HD）では除去効率が悪いいため，第19病日に血液吸着（hemoadsorption：HA）を定期的HDに併用し，明らかに意識レベルが改善し，第21病日には入院前と変わらない意識レベルまで回復した．後日判明したHD・HA併用前の血中CTRX濃度は306 μg/mLと高値であり，HD・HA併用を1回行うことにより約3分の1に低下した．また，髄液中CTRX濃度も26 μg/mLと著明に高値であった．以上よりCTRX脳症であったと確定診断した．

Ceftriaxone-induced encephalopathy treated with hemoadsorption in a hemodialysis patient

Taisuke Matsushita¹, Mitsuru Furuta², Naoyuki Shimada³, Atsuhiko Imai⁴, Kanako Oka¹,
 Yusuke Katsuma⁵, Yuki Matsuoka¹, Naomi Ota¹, Koutaro Suemitsu¹, Masaaki Izumi¹

¹Department of Internal Medicine, Division of Nephrology and Dialysis, Kansai Rousai Hospital; ²Department of Neurology, Kansai Rousai Hospital; ³Department of Nephrology, Osaka Rousai Hospital; ⁴Department of Internal Medicine, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital; ⁵Department of Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine

Keywords: ceftriaxone, encephalopathy, hemodialysis, hemoadsorption

〈Abstract〉

A 66-year-old female was hospitalized because of a fever, which seemed to have been caused by an infection. She had chronic kidney disease and was undergoing maintenance hemodialysis (HD) through an arteriovenous graft. Ceftriaxone (CTRX; 1 g twice daily) was administered from the first day of hospitalization. She was diagnosed with an arteriovenous graft infection and was transferred to our hospital on the 10th day for surgery. Partial replacement of the arteriovenous graft was performed on the 16th day. She began to lose consciousness on the 17th day and fell into a coma on the 18th day of CTRX treatment. Since no specific findings were found on head CT/MRI or a cerebrospinal fluid examination, the cause of the consciousness disorder was considered to be CTRX-induced encephalopathy. As CTRX has a high protein-binding rate and HD is inefficient at removing it,

hemoadsorption (HA) was performed on the 19th day. After the HA, the patient's consciousness level clearly improved. Her consciousness level recovered to its pre-hospital state on the 21st day. Her blood CTRX concentration before the HA was 306 $\mu\text{g/mL}$ (this was only discovered after the event), and it was reduced by about two-thirds by the HA. Her CTRX cerebrospinal fluid concentration was as high as 26 $\mu\text{g/mL}$. Based on the above findings, a definitive diagnosis of CTRX-induced encephalopathy was made. When administering CTRX to dialysis patients, it is necessary to carefully consider the dose and administration period and pay attention to the appearance of neurological symptoms.

緒 言

第 3 世代セフェム系抗菌薬である ceftriaxone (CTRX) は腎臓と胆汁の両者から排泄されるため、腎機能低下患者にも広く使用されている。しかし、腎機能低下例においては CTRX による意識障害の報告が複数存在する^{1~6)}。今回、維持透析患者の人工血管内シャント感染に対して CTRX 2 g/日を投与し、第 17 病日に CTRX 脳症によると考えられる意識レベル低下をきたしたが、血液吸着 (hemoadsorption: HA) によって症状の改善を認めた症例を経験したので、血中・髄液中 CTRX 濃度のデータとともに報告する。

I. 症 例

症例: 66 歳, 女性。

主訴: 悪寒・発熱。

既往歴: 30 歳から高血圧, 51 歳時 2 型糖尿病, 59 歳脳梗塞, 63 歳血液透析 (hemodialysis: HD) 導入, 63 歳右前腕人工血管内シャント作製。

内服薬: ニフェジピン 10 mg, メコバラミン 500 mg, アルファカルシドール 0.25 μg , シロスタゾール 100 mg, アスピリン 100 mg, ラベラゾールナトリウム 10 mg, テルミサルタン 20 mg, ラメルテオン 8 mg, 抑肝散 2.5 g。

現病歴: 9 月上旬悪寒・発熱にて前医を受診した。同日、全身 CT 撮像するも感染源は特定できず、同日前医入院のうえ CTRX 2 g/日を投与開始された。後日、血液培養で B 群溶連菌陽性と判明し、全身状態改善傾向であることから感受性のある CTRX の投与が継続された。第 3 病日に右前腕人工血管内シャントの動脈吻合部周囲 (非穿刺部) に液貯留を認め、穿刺すると膿性物質を回収した。鏡検では白血球に加えてグラム陽性球菌 (連鎖状) を認めた。以上より人工血管内シャント感染と考えられ、手術適応検討のため第 10 病日当院に転院した。

転院時現症: 身長 151 cm, 体重 48 kg, 意識レベル

GCS: E4V4M6, 辻褄の合わない言動あり, 瞳孔径 2.5 mm/2.5 mm, 両側対光反射あり, 体温 36.1 度, 血圧 108/63 mmHg, 脈拍 77 回/分, 胸腹部: 明らかな異常所見なし, 四肢: 下腿浮腫軽度, 右前腕グラフト非穿刺部に軽度発赤あり・熱感なし・圧痛なし, シャント音良好。

転院時検査所見: 血液検査: 炎症反応は改善しており, 透析患者として明らかな異常所見なし, 12 誘導心電図: 洞調律, 心拍数 75 回/分, 明らかな異常なし。

胸部 X 線写真: 心胸郭比 58%, 明らかな浸潤影なし。経胸壁心臓超音波検査: 僧帽弁前尖に肥厚と輝度上昇あり, 経食道心臓超音波検査: 明らかな疣贅なし。

転院後経過: 第 10 病日転院時より前医より投与されていた CTRX 2 g/日を継続投与した。右前腕液貯留部を穿刺したところ膿汁を認め、人工血管内シャント感染と診断し、第 16 病日人工血管部分置換術を施行した。手術は局所麻酔のみで問題なく終了したが、第 17 病日夕より傾眠状態となった。血行動態に問題なく一晩経過観察としたが、第 18 病日意識レベルはさらに低下し昏睡状態となった。Vital sign (GCS: E1V1M4, 瞳孔径 2.5 mm/2.5 mm, 対光反射両側なし, 体温 35.5 度, 血圧 123/57 mmHg, 脈拍 86 回/分)。血液検査および髄液検査 (表 1) では意識障害の原因は明らかではなかった。頭部 CT および頭部 MRI (図 1) では陳旧性のラクナ梗塞が多発しており、Binswanger 病 (脳小血管障害による白質脳症) の画像所見であったが、意識障害を説明できる所見は認めなかった。脳波: 発症時の脳波では棘波・鋭波が多焦点性に頻発しており、三相波も認められた。CTRX 中止 1 週間で異常波は消失していた (図 2)。代謝性脳症による意識障害と考えられ、新規薬剤である CTRX による脳症が最も疑われると判断し CTRX 投与を中止した。CTRX は蛋白結合率が高く HD では除去されにくいと考え、第 19 病日 HD 施行時に HA を併用した (HA 条件 吸着膜: 活性炭 (ヘモソーバ®), 血流量 100 mL/min, 吸着時間: 3 時間) (HD 条件 透析膜: ポリスルホン膜 (VPS11®), 膜面積 1.1m², 血流 200 mL/min, 透析時間: 4 時間, 透析液: カーボスター®)。HA は、HD の返血側回路

表 1 意識障害時検査所見

【血算】		Ca	8.8 mEq/L	髄液所見	
WBC	7,500 / μ L	P	2.3 mg/dL	初圧	15 cmH ₂ O
RBC	328 万/ μ L	Mg	1.9 mg/dL	終圧	10 cmH ₂ O
Hb	10.7 g/dL	Alb	2.6 g/dL	性状	無色透明
Plt	8.0 万/ μ L	BUN	19.3 mg/dL	細胞数	0 mg/dL
【生化学】		Cre	5.5 mg/dL	蛋白	33 mg/dL
T.Bil	0.3 mg/dL	UA	4.4 mg/dL	糖	52 mg/dL
AST	20 U/L	CRP	5.5 mg/dL		
ALT	11 U/L	【凝固】			
LDH	255 U/L	PT-INR	0.97		
Na	140 mEq/L	APTT	44.3 sec		
K	3.1 mEq/L	D-dimer	0.6 μ g/dL		
Cl	105 mEq/L

図 1 意識障害時 頭部 CT (左): 陳旧性脳梗塞を疑う低吸収域が多発していた。
頭部 MRI FLAIR (右): 著明な白質脳症を認めた。

図 2 発症時の脳波では棘波・鋭波が多焦点性に頻発しており、三相波も認められた。
CTRX 中止 1 週間で異常波は消失していた (a: 発症時, b: CTRX 中止 1 週後)。

図3 HD・HA 併用時の血液回路

から半分の血流を取ってカラムに吸着させる形式でHDと同時に施行した（図3）。HA後より意識レベルの改善を認め、第21病日には入院前と変わらない意識レベルまで回復した。後日判明した血中CTRX濃度は $306\text{ }\mu\text{g/mL}$ と高値であり、HDにHAを併用して1回施行したことにより $106\text{ }\mu\text{g/mL}$ に低下していた。また、HA前の髄液中CTRX濃度は $26\text{ }\mu\text{g/mL}$ と著明高値であった。炎症反応は改善しており、CTRXは中止後他の抗菌薬投与は行わず人工血管内シャント感染は治癒した。その後、腸腰筋膿瘍合併などにより入院が長期となってactivities of daily living（ADL）低下をきたし、第53病日療養型病院へ転院となった。

II. 考 察

第3世代セフェム系抗菌薬のCTRXは、腎臓から尿中への排泄（50～60%）と胆汁への排泄（40～50%）の二つの排泄経路を有している⁷⁾ため、本症例のように腎機能低下患者でもよく使われる。しかし、CTRXの血中半減期は、腎機能正常者で6～9時間だが、HD患者においては16時間に倍増すると報告されている⁸⁾。CTRXの蛋白結合率は83.3～96.3%と報告されており⁷⁾、HDによって除去されにくく⁹⁾、HD症例では蓄積が生じやすい。過去の腎機能低下例におけるCTRXによる脳症の治療は、CTRX投与の中止と抗痙攣薬の投与である¹⁾（表2）。本症例においてもCTRX投与を中止し、HDを繰り返すことで少しずつCTRXが除去されることを期待する方針も考えられたが、意識レベル低下が著明であったため、より効率よくCTRXを除去で

きる方法として、蛋白結合率が95%までの薬剤なら除去可能なHAを定期的HDと併用して行った¹⁰⁾。これにより速やかに意識レベルの改善を認めた。腎機能正常の症例に対してCTRX 2 gを単回投与した際の最高血中濃度は $200\sim 250\text{ }\mu\text{g/mL}$ 程度との報告がある¹¹⁾（表3）。後日判明したHA前（CTRX最終投与より約24時間後）の血中CTRX濃度が $306\text{ }\mu\text{g/mL}$ と高値であったがHA（定期的HD併用）後は $106\text{ }\mu\text{g/mL}$ と約3分の1に低下し、効率よく除去されたと考えられた。

CTRX投与量に関しては、先発品であるロセフィン®の添付文書には、1日1～2 g投与で、重症例では1日4 gまで増量可能と記載され、慎重投与の項目に、高度腎機能患者に関しては頻回に血中濃度を測定できない場合は投与量が1日1 gを超えないようにすることと記載されている。しかし、サンフォード感染症治療ガイド2020には、腎機能低下時でも同じ用量で使用可能と記載されている。本症例では肝機能検査は正常であり、かつHBs抗原、HCV抗体が陰性であり、ウイルス性肝炎は否定的であった。また、血小板減少やAPTTの延長傾向を認めるもののCTで肝の形態には異常を認めず、薬物代謝が遅延するほどの肝硬変があったとは考えにくい。今回の経験は、本症例のように肝機能が保たれている場合でも透析患者に対してはCTRX 2 g/日の投与を続けることで、蓄積から脳症をきたすことがあることを示している。つまり腎と胆汁2つの排泄経路を有するCTRXであっても透析患者においては投与量を慎重に検討する必要がある。

CTRXによる意識障害の正確なメカニズムはまだ解明されていない。しかし、CTRXが中枢神経系の抑

表 2 Summary of Reported Cases of CTRX-induced Neurotoxicity

Case	Age	Sex	Renal function	Dose of CTRX	Neurological manifestation	Days to onset	Days to remission	Treatment
1	83	F	CKD	2 g/day	Altered mental status, myoclonus	4	5	Discontinue, AED
2	78	F	CKD	2 g/day	Altered mental status, myoclonus	6	5	Discontinue, AED
3	60	F	CKD	2 g/day	Altered mental status	4	3	Discontinue
4	80	F	Hemodialysis	4 g/day	Choreoathetosis	5	12	Discontinue
5	72	F	Hemodialysis	1 g/day	Choreoathetosis	2	1	Discontinue
6	76	M	Hemodialysis	2 g/day	Choreoathetosis	6	nd	Discontinue
7	76	M	Hemodialysis	2 g/day	Choreoathetosis	5	2	Discontinue
8	65	F	CKD	2 g/day	Generalized myoclonic jerks	5	2	Discontinue
9	8	M	Normal	1 g/day	Altered mental status	3	3	Discontinue
10	37	F	Peritoneal dialysis	2 g/day	Agitation, paranoia, visual hallucination	3	1.5	Discontinue
11	56	M	Hemodialysis	4 g/day	Altered mental status, Facial myoclonus, sporadic phonation	7	5	Discontinue
present case	66	F	Hemodialysis	2g/day	Altered mental status	17	2	Discontinue, hemoadsorption

AED: anti-epileptic drug, CKD: chronic kidney disease, nd: not described
(文献 2 より引用, 改変)

表 3 Single-dose pharmacokinetics of CTRX (2 g)

Case	Maximum blood CTRX concentration	Maximum cerebrospinal fluid CTRX concentration
1	271.7 $\mu\text{g/mL}$	1.04 $\mu\text{g/mL}$
2	247.9 $\mu\text{g/mL}$	0.66 $\mu\text{g/mL}$
3	199.3 $\mu\text{g/mL}$	0.43 $\mu\text{g/mL}$
4	251.3 $\mu\text{g/mL}$	0.33 $\mu\text{g/mL}$
5	259.5 $\mu\text{g/mL}$	0.18 $\mu\text{g/mL}$
Present case [*]	306.6 $\mu\text{g/mL}$	26.82 $\mu\text{g/mL}$

^{*} CTRX 1 日 2 g を 18 日間投与し, 最終投与から約 24 時間後のデータ
(文献 11 より引用, 改変)

制性神経伝達物質である γ -アミノ酪酸 (GABA) を阻害することが原因と推定されている^{12,13)}。本症例では, CTRX 血中濃度上昇に比して, 髄液中濃度上昇が著明であった¹¹⁾ (表 3)。CTRX による脳症の既報でも, 髄液濃度の著明な上昇を認めており¹⁾, CTRX の髄液中濃度上昇が意識障害に影響を及ぼしている可能性がある。髄液中の CTRX 濃度が上昇しやすい病態としては, 血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) の透過性亢進が影響していると報告されている¹⁴⁾。さらに, 腎不全症例では蓄積された有機酸と競合し, CTRX が髄液から吸収されるのを阻害されることで, 髄液中 CTRX 濃度が増加しやすいとの報告も存在する¹⁵⁾。BBB 透過性亢進する病気としては, 脳卒中・Binswanger 病・癌・脳炎・アルツハイマー病などがある¹⁶⁾。本症例では MRI で Binswanger 病の画像所見を認めており, BBB の透過性が亢進している状態であったと考えられる。透析患者では有機酸が蓄積しやすく, また脳梗塞や脳小血管障害を認める症例も多いので髄液中

CTRX 濃度が上昇しやすいと推定される。CTRX 投与直後に血中 CTRX 濃度は最高になるが, 髄液中 CTRX 濃度上昇は 1~16 時間程度の時間差がある¹¹⁾。投与から意識障害の症状が出るまでに時間差があることで CTRX と意識障害の因果関係ははっきりせず, 感染症などの他の原因と十分鑑別できず診断に至らない症例が隠れている可能性がある。

本症例では腎機能低下により血中 CTRX 濃度が上昇することに加えて, 髄液中 CTRX 濃度の著明な上昇により, CTRX 脳症に至ったと考えられた。髄液中 CTRX 濃度上昇の原因としては, 脳血管障害による BBB の透過性亢進や腎機能低下による有機酸の蓄積が関与した可能性がある。

今回, HD+HA の併用の治療は 1 回のみ行った。分布容積の大きな薬剤の場合, 血中からの除去後に血管内へ薬剤が再分布することにより症状再増悪の恐れがあるが, CTRX の分布容積はロセフィン[®]の添付文書には 9.63 ± 0.46 L と記載されており, 再分布の影響は限

定的と考えられた。本症例においても, 1 回の HA 併用後は定期の HD のみで, 症状再増悪を認めなかった。

今回の事例を受けて当院では HD 患者に, 1 日あたりの CTRX 投与量が 2 g を超える場合, 1 日 2 g の投与が 3 日以上の場合, または 1 日 1 g の投与が 7 日以上の場合には蓄積による有害事象の可能性が高いことを薬剤師から主治医に警告することとして, 透析患者における CTRX 脳症が再度生じることを予防することとした。

結 語

透析患者に対して長期間 CTRX を投与したところ意識障害をきたし, HA を行って改善を認めた症例を経験した。透析患者に対する CTRX の投与は投与量と投与期間に留意し, 大量・長期にわたる場合には神経症状の出現に注意が必要である。

本論文の要旨は第 64 回日本透析医学会学術集会・総会 (2019 年, 横浜) で発表した。

論文の内容に関連し, 著者に開示すべき COI はない。

文献

- 1) Suzuki S, Naito S, Numasawa Y, et al. Encephalopathy Induced by High Plasma and Cerebrospinal Fluid Ceftriaxone Concentrations in a Hemodialysis Patient. *Intern Med* 2019; 58: 1775-9.
- 2) Hagiya H, Miyawaki K, Yamamoto N, et al. Ceftriaxone-induced Neurotoxicity in a Patient after Pancreas-Kidney Transplantation. *Intern Med* 2017; 56: 3103-7.
- 3) Safadi S, Mao M, Dillon JJ. Ceftriaxone-induced acute encephalopathy in a peritoneal dialysis patient. *Case Rep Nephrol* 2014; 2014: 108185.
- 4) 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.
- 5) Kim KB, Kim SM, Park W, Kim JS, Kwon SK, Kim HY. Ceftriaxone-induced neurotoxicity: case report, pharmacokinetic considerations, and literature review. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 1120-3.
- 6) Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology* 2015; 85: 1332-41.
- 7) 日本薬局方解説書編集委員会編. 第十七改正 日本薬局方解説書. 東京: 廣川書店, 2016; C-2770-8.
- 8) Cohen D, Appel GB, Scully B, Neu HC. Pharmacokinetics of ceftriaxone in patients with renal failure and in those undergoing hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 529-32.
- 9) Patel IH, Sugihara JG, Weinfeld RE, Wong EG, Siemsen AW, Berman SJ. Ceftriaxone pharmacokinetics in patients with various degrees of renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 438-42.
- 10) 川崎知世, 小田切優樹. 蛋白結合率を指標とした薬物中毒時の活性炭血液吸着法の効果とその予測. *薬物動態* 2000; 15: 275-80.
- 11) Nau R, Prange HW, Muth P, et al. Passage of cefotaxime and ceftriaxone into cerebrospinal fluid of patients with uninflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1518-24.
- 12) Wallace KL. Antibiotic-induced convulsions. *Crit Care Clin* 1997; 13: 741-62.
- 13) De Sarro A, Ammendola D, Zappala M, Grasso S, De Sarro GB. Relationship between structure and convulsant properties of some beta-lactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 232-7.
- 14) Richet G, Lopez de Novales E, Verroust P. Drug intoxication and neurological episodes in chronic renal failure. *Br Med J* 1970; 2: 394-5.
- 15) Nau R, Sörgel 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.
- 16) 上野正樹. 血液脳関門障害の機序解明から血管性認知症の予防と治療に向けて. *臨神経* 2017; 57: 95-109.