



發行人：許耿福

總編輯：高淑敏

主編：藥品諮詢組

地址：台南市勝利路 138 號

電話：(06) 2353535 轉 2515

[http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)[tw/NewHomePage/index.asp](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)

藥物不良反應報告： 疑似 Ceftriaxone 引起之腦病變

羅易安、王豪謙

前言

Ceftriaxone 為第三代頭孢菌素，兼具廣效抗菌活性與每日一次投予的便利性，是臨床常用抗生素之一。整體而言，其安全性與耐受性良好，然而近年累積之案例報告指出，其亦具潛在中樞神經毒性風險，尤其在藥物動力學異常族群中易發生腦病變。

案例簡介

本案為一位 86 歲女性，身高 148 公分，體重 51.2 公斤，過去病史包括第二型糖尿病、高血壓、高血脂、貧血、冠狀動脈疾病與末期腎臟病，已規律接受血液透析七年，長期用藥包含 atorvastatin、clopidogrel 與 pioglitazone。因近期排便後反覆觀察到血便及痔瘡出血，且於血液透析期間出現低血壓、貧血及中度呼吸窘迫，遂送急診就醫。理學檢查可見雙側下肢水腫，乙狀結腸鏡檢查顯示結腸潰瘍及外痔。實驗室檢查結果顯示 CRP 274.8 mg/L、WBC 12,500/ μ L、Hb 7.0 g/dL。胸部 X 光呈現輕度雙側肺水腫及左側肋膜積水，血液培養則發現革蘭氏陽性球菌（GPC in clusters）。初步診斷為疑似下消化道出血合併菌血症，因此給予 tranexamic acid 止血與輸血支持，同時開始經驗性使用 ceftriaxone 2 g QD 靜脈滴注。

住院期間腸胃道出血情況穩定，然而於

用藥第 6 天傍晚，病患主訴胸悶、呼吸困難，隨後出現緩慢、大幅度、無規律的四肢不自主運動。雖當時意識清楚（GCS:E4V5M6）、生命徵象穩定，但後續意識惡化，出現躁動、語無倫次、靜坐不能等症狀，GCS 分數逐步下降。

針對意識改變的鑑別診斷，病患當時的血糖、電解質、肝腎功能、甲狀腺素等皆在可接受範圍內。感染指標如 CRP 及 WBC 亦呈下降趨勢。心臟超音波顯示收縮功能良好（LVEF=63%），入院後無低血壓事件，亦無灌流不足證據。在排除感染、代謝、電解質或器官衰竭等因素後，高度懷疑為藥物毒性所致。

同時家屬回憶病患 2021 年住院期間，亦曾於使用 ceftriaxone 4 天後出現類似症狀，停藥隔天即改善。考量此病史，醫師決定立即停用 ceftriaxone。停藥後第 1 至 3 天，病患仍呈昏睡狀態（GCS 分數降至 7 分），無法進食與服藥。至停藥後第 4 天早上，GCS 分數已漸漸回升至 11 分，而當日下午意識更突然快速地改善至 GCS 14 分、恢復自主進食，能與家屬互動。後續狀況穩定，於停藥後第 8 天出院。

案例評估

Ceftriaxone 相關腦病變（ceftriaxone associated encephalopathy, CAE）的風險因子包括高齡、腎功能不全（特別是血液透析患者）、女性、高劑量（>2 g/day）、治療時間長（>14 天）及既有中樞神經疾病[1]。本案

患者為 86 歲末期腎臟病進行血液透析之女性，屬高風險族群。本案依 Naranjo 評分法得 8 分，屬「極可能」(probable)：

1. 時間關聯性：症狀在使用 ceftriaxone 後第 6 天出現，停藥後第 4 天顯著恢復，符合文獻中位數發作時間 5 天（範圍：2-23 天）、恢復時間中位數 3 天（範圍：1-12 天）的描述。
2. 排除其他病因：經評估後排除感染、代謝異常（如低血糖、低血鈣、尿毒症、肝衰竭、甲狀腺毒症等）、酒精或藥物戒斷、體液與電解質失衡、組織灌注不足以及術後譫妄等常見可致譫妄之病因。
3. 過去病史：病患在 2021 年曾有極為相似的發作史，當時在接受 ceftriaxone 2 g/day 治療的第 4 天出現症狀，並在停藥後改善，此為診斷之有力佐證。
4. 藥物審視：個案同時使用的其他藥物中，多為長期使用或在症狀發生後才加入，與此次急性意識改變的關聯性較低。

討論

一、文獻回顧與機轉探討

Ceftriaxone 引發神經毒性的臨床表現以腦病變最為常見，大多數患者會出現意識改變、語言表達困難、躁動不安或嗜睡等非特異性症狀。此外，亦可能合併出現類似手足徐動症 (choreoathetosis) 舞蹈樣的自主運動，表現為四肢或舌頭緩慢的扭動或擺動。另一方面，ceftriaxone 的神經毒性亦可能引發癲癇樣發作，其中以肌陣攣或非痙攣型癲癇重積狀態較為常見。Ceftriaxone 相關腦病變之機轉推測與藥物結構、藥理特性相關：ceftriaxone 之 β -lactam 環與中樞抑制性神經傳導物質 GABA (gamma-aminobutyric acid) 結構類似，可能競爭性拮抗 GABA-A 受體，抑制 GABA 釋放，導致抑制作用下降；同時

促進 glutamate 等興奮性神經傳導物質釋放，加劇神經元過度興奮。此外，可能誘發內毒素釋放，促發 TNF- α 等促發炎細胞激素，引發神經發炎反應[2]。

藥物動力學方面，ceftriaxone 經腎臟 (55%) 及膽道 (45%) 雙途徑排除，在治療血中濃度下，其蛋白結合率高達 90-95%，因此血液透析對其清除效果有限。在高齡及末期腎臟病患者，其排除半衰期會顯著延長；此外其非線性藥物動力學特性顯示，當血中濃度升高時，蛋白結合位點可能趨於飽和，導致游離型藥物比例增加，進而提高穿透血腦屏障的藥量，增加中樞神經毒性發生的風險[3]。

二、處置與建議

CAE 診斷以排除性診斷為主，須全面排除其他潛在病因。部分文獻報告指出，腦波圖檢查可見廣泛性慢波、三相波等特定異常波形，作為輔助診斷工具；惟須注意，並非所有個案均呈現異常，且病患躁動時檢查執行亦具挑戰性。亦有文獻報告結果顯示在 CAE 病例中，血漿及腦脊髓液中的 ceftriaxone 濃度均顯著升高。儘管一般情況下腎功能不全患者無須調整 ceftriaxone 劑量，但即使每日劑量僅為 1 g，於接受血液透析之患者中仍可能誘發腦病變，突顯臨床用藥上的兩難與風險[4]。

治療上首要原則為立即停用 ceftriaxone，大多數患者於停藥後數日內可見症狀改善與意識恢復。針對躁動症狀，可考慮短期低劑量使用非典型抗精神病藥物（如 quetiapine）；應避免使用具中樞抑制作用之藥物，包括 benzodiazepines 與抗組織胺，以免進一步加劇嗜睡及意識混亂。針對嚴重病例，鑒於 ceftriaxone 具高蛋白結合特性，傳統血液透析對其清除效果極為有限。部分案例報告建議，血液灌洗 (hemoperfusion) 可

作為輔助手段，協助快速降低血中游離藥物濃度，並於數小時內促進意識恢復，避免治療延誤。然而其臨床效益與可行性仍有待進一步研究驗證[5]。

結論

CAE 為一項重要但臨床上易被忽視的藥物不良反應。本案例顯示，在高齡女性患者，特別是合併末期腎臟病並接受血液透析者，即使使用標準治療劑量（1-2 g/day）仍存在發生嚴重中樞神經毒性的風險。當此類高風險族群出現無法解釋的急性意識改變、譫妄或自主運動時，臨床醫師與藥師應將 CAE 納入鑑別診斷。及早辨識並及時停用 ceftriaxone 是改善神經症狀與避免進一步惡化的關鍵處置。此外，本案例亦突顯詳實記錄並通報藥物不良反應的重要性，若 2021 年發生之相關事件當時能完整登錄於通報系統，或可避免本次類似不良反應再次發生的風險，進而提升整體用藥安全。

參考文獻

1. Zarauskas, A., Rodrigues, B., & Alvarez, V. (2024). Ceftriaxone-induced encephalopathy in a patient with a normal renal function. *BMJ case reports*, 17(1), e256934. <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-256934>
2. Eggers, V., Fügner, K., Hein, O. V., Rommelspacher, H., Heyes, M. P., Kox, W. J., & Spies, C. D. (2004). Antibiotic-mediated release of tumour necrosis factor alpha and norharman in patients with hospital-acquired pneumonia and septic encephalopathy. *Intensive care medicine*, 30(8), 1544–1551. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2285-6>
3. Nau, R., Sorgel, F., & Eiffert, H. (2010). Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clinical microbiology reviews*, 23(4), 858–883. <https://doi.org/10.1128/CMR.00007-10>
4. Minamii, T., Shimizu, H., Irie, K., & Nishioka, H. (2022). Encephalopathy induced by high levels of ceftriaxone in the blood and cerebrospinal fluid. *IDCases*, 29, e01581. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2022.e01581>
5. Onogi, C., Osada, A., Imai, K., Mimura, T., Saka, Y., Urahama, Y., Oishi, H., & Naruse, T. (2022). Two cases of ceftriaxone-induced encephalopathy treated by hemoperfusion in hemodialysis patients. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*, 26(3), E27–E30. <https://doi.org/10.1111/hdi.13018>
6. Inoue, Y., Doi, Y., Arisato, T., Sugioka, S., Koga, K., Nishioka, K., & Sugawara, A. (2017). Three Cases of Hemodialysis Patients Receiving High-Dose Ceftriaxone: Serum Concentrations and Its Neurotoxicity. *Kidney international reports*, 2(5), 984–987. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.03.009>

表一、相關案例報告文獻比較表

	86 歲女性 (本案例)	73 歲女性[4]	78 歲男性[5]	75 歲女性[6]
適應症	GPC bacteremia	Enteritis	UTI	Diverticulitis
劑量	2 g/day	1 g/day	2 g/day	2 g/day
使用時長	6 天	4 天	11 天	9 天
腦病變發生日	第 6 天	第 4 天	第 8 天	第 9 天
腦病變症狀	Hypoactive delirium, disorientated speech, akathisia, agitation, slow and large amplitude limb movements	Confused conversations, agitation, hyperkinesia	Confused conversations, agitation, hyperkinesia	Agitation, hyperkinesia, confused conversations
處置方式	停藥	停藥	停藥並改用 levofloxacin + hemoperfusion	停藥
停藥後 GCS 變化 (回復時間)	14→7→14 (4 days)	- (3 days)	5→12 (1 day)	14→7→14 (4 days)

GPC : gram-positive cocci ; UTI : urinary tract infection ; GCS : Glasgow Coma Scale

表二、相關案例報告文獻比較表

1.此不良反應是否有研究報告確定？	是(+1)	否(0)	不知(0)
2.此不良反應是否發生於服藥之後？	是(+2)	否(-1)	不知(0)
3.當停藥或使用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	是(+1)	否(0)	不知(0)
4.停藥一段時間再重新使用該品項，同樣的不良反應是否再度發生？	是(+2)	否(-1)	不知(0)
5.有沒有其他原因(此藥以外)可以引起同樣之不良反應？	是(-1)	否(+2)	不知(0)
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	是(-1)	否(+1)	不知(0)
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	是(+1)	否(0)	不知(0)
8.對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	是(+1)	否(0)	不知(0)
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	是(+1)	否(0)	不知(0)
10.此項不良反應是否有客觀的証據？	是(+1)	否(0)	不知(0)
≥9 分：確定；5-8 分：極可能；1-4 分：可能；≤0 分：存疑	總分：8 分，極可能		