

セロトニン症候群

作成: 昭和大学総合診療部 原田拓
監修: 東京医療センター 宇井睦人

分野: その他
テーマ: 診断

病歴①

甲状腺機能低下症、そううつ病、関節リウマチ、パニック障害で当院精神科、糖尿病代謝内分泌科通院中の64歳女性。

入院前日の昼頃、嘔気、動悸、不安感を自覚した。昼と夜に手持ちのナウゼリン®の内服と座薬を使用して安静にしたが改善しなかった。

入院日の0時頃、母親の往診医に診察してもらいプリンペラン®の筋注を行ったが症状改善せず来院した。

来院時の症状は嘔気、動悸、不安。

嘔吐(-)、下痢(-)、頭痛(-)、胸痛(-)、腹痛(-)、発熱(-)

ERカルテを参照すると数か月に一回の割合で嘔気症状でER受診歴あり。BZO、プリンペラン®、アタラックスP®などで加療、ないし処方され帰宅となっている。

病歴②

Past history:

甲状腺機能低下症

そううつ病

パニック症候群

下顎骨髄炎(6年前)

椎間板ヘルニア

Allergy:なし

Smoking:never smoker

Alcohol:なし

◇Medication

- チラージン(50) 1.5T 1×
- リバロ(2) 1T 1×
- ワイパックス(1) 2T 2×
- ワイパックス(0.5) 1T 1×
- リフレックス(15) 2T 1×
- ラミクタール(100) 1T 1×
- アナフラニール(25) 3T 3×
- エビリファイ(3) 1T 1×
- マイスリー(10) 1T 1×

身体所見

- Vital: BP 163/81, HR 101, BT 36.1, SpO2 95%
- 身体所見:特記所見の記載なし
- 神経学的所見:特記所見の記載なし

検査結果

WBC 9900, Hb 15.4, Plt 29.1万

PT 89%, APTT 27.7s, D-dimer 1.68

TP 8.5, Alb 5.2, T-bil 0.6, D-bil 0.1, AST 31, ALT 48, LDH 289, ALP 439, γ -GTP 133, CK 362, CK-MB 4.0, TopI 0.04, AMY 48, Glu 111, BUN 13.9, Cr 0.94, UA 5.8, Na 145, K 4.8, Cl 108, Ca 9.8, P 3.7, CRP 0.86, BNP 13.8, TSH 5.92, fT4 1.00

ECG:Sinus tachycardia, 他特記所見なし

胸部Xr(P):CTR 56%, 明らかな浸潤影なし

ERでの経過

プリンペランの投与を行うも嘔気症状の改善なし。身体所見および検査所見で大きな異常はなかったが、嘔気症状の改善がないことと、「起き上がりにくい」という訴えがあったため、心因性嘔気症疑いで経過観察目的に入院となった。

入院後の所見①

嘔気(++)
嘔吐(-)

随伴症状は動悸と、

何となくじっとしてられない感じ

Vital sign: BT 36.9, HR 100, BP 157/79, RR 21

HEENT: 特記所見なし

胸腹部: 特記所見なし、腸雑音はやや減弱

四肢: 発汗著明、non-pitting edema +/-

入院後の所見②

E4V5M6 会話は成立する 瞳孔 5/5 +/-

他の脳神経所見は正常

回内回外試験:両側でやや稚拙

指鼻試験:両側でやや稚拙

両手でミオクローヌスあり

動作時振戦あり、筋強剛あり

DTR:両側でやや亢進(二頭筋で顕著)

Babinski -/-

入院後所見③

◇入院後の血液検査結果の変動

TP/Alb 8.5/5.2 ➡ 7.6/4.6

CK 362 ➡ 527

他に大きな変動なし

診断

メトクロプラミド(プリンペラン)による

セロトニン症候群

セロトニン症候群

(Serotonin Syndrome)

- セロトニン症候群は新生児から高齢者を含むすべての年齢層で見られ、良性なものから致命的なものまで様々である。
- 医師の85%以上はセロトニン症候群に気づいていないので、疫学評価が困難。
- SSRIの過量内服患者の14-16%に発生している。
- セロトニン症候群の診断は臨床診断で行われる。多くの場合、精神状態の変化、自律神経活動亢進、神経筋異常などの臨床所見を伴い、詳細な問診と身体所見や神経学的所見が必須である。

Serotonin syndrome: Rapid overview

To obtain emergent consultation with a medical toxicologist, call the United States Poison Control Network at 1-800-222-1222, or access the World Health Organization's list of international poison centers (www.who.int/gho/phe/chemical_safety/poisons_centres/en/index.html).

Clinical and laboratory features

The Hunter Criteria for serotonin syndrome (SS) are fulfilled if the patient has taken a serotonergic agent and has one of the following:

- Spontaneous clonus
- Inducible clonus and agitation or diaphoresis
- Ocular clonus and agitation or diaphoresis
- Tremor and hyperreflexia
- Hypertonia
- Temperature above 38°C and ocular clonus or inducible clonus

SS is a clinical diagnosis; no laboratory test can confirm the diagnosis. SS can manifest a wide range of clinical symptoms from mild tremor to life-threatening hyperthermia and shock.

Examination findings can include: hyperthermia, agitation, ocular clonus, tremor, akathisia, deep tendon hyperreflexia, inducible or spontaneous clonus, muscle rigidity, dilated pupils, dry mucous membranes, increased bowel sounds, flushed skin, and diaphoresis. Neuromuscular findings are typically more pronounced in the lower extremities.

The following tests may be helpful in severe cases of SS to narrow the differential and to monitor potential complications:

- Complete blood count, basic electrolytes, creatinine and BUN
- Creatine phosphokinase, hepatic transaminases, coagulation studies
- Blood culture, urinalysis, urine culture
- Chest radiograph
- Head computed tomography, lumbar puncture

Differential diagnosis

- Neuroleptic malignant syndrome
- Anticholinergic toxicity
- Malignant hyperthermia
- Sympathomimetic toxicity
- Meningitis or encephalitis

Treatment

Discontinue serotonergic agents

Sedate using benzodiazepines (eg, lorazepam 1 to 2 mg IV per dose; 0.02 to 0.04 mg/kg/dose in children): goal is to eliminate agitation, neuromuscular abnormalities (eg, tremor, clonus), and elevations in heart rate and blood pressure; titrate dose to effect

Provide: oxygen (maintain SpO₂ ≥94); IV fluids; continuous cardiac monitoring

Anticipate complications; in severe SS vital signs can fluctuate widely and rapidly

If benzodiazepines and supportive care fail to improve agitation and abnormal vital signs, give cyproheptadine (12 mg orally or by orogastric tube for initial adult dose; pediatric doses included in main text)

Treat patients with temperature >41.1°C with immediate sedation, paralysis, and endotracheal intubation; treat hyperthermia with standard measures; avoid antipyretics such as acetaminophen

セロトニン症候群の病歴

- 臨床医は投与量、製剤、薬の変更、処方されている薬、OTC、違法薬物、サプリなどを含め詳細に聴取する必要がある
- 発症はかなり急速で、薬物の開始ないし変更から**24時間以内**におき、患者の60%が薬の初回内服、過剰内服、投与変更後の**6時間以内**に発症している
- 重症例は急速に死亡する可能性があるのに対して、軽症の患者は亜急性ないし慢性の経過をたどることもある

セロトニン症候群を引き起こす可能性がある薬剤

- トリプトファン
- アンフェタミン、コカイン、MDMA、LSD、レボドパ、カルビドパ
- **トラマドール、ペンタゾシン、メペリジン**
- SSRI、SNRI、TCA、MAO阻害薬
- **リネゾリド**
- 5-HT₃阻害薬(オンダンセトロン、グラニセトロン...)
- **メクロプラミド(プリンペラン[®])**
- **バルプロ酸、カルバマゼピン**
- シブトラミン(やせ薬)
- シクロベンザプリン(中枢性筋弛緩)
- **デキストロメルファン(メジコン[®])**
- ブスピロン(5-HT_{1A}阻害薬、抗不安薬)
- **トリプタン製剤、エルゴタミン**
- フェンタニル
- リチウム

セロトニン症候群の臨床症状

精神症状 ➡ 不安、興奮、せん妄、不穏、見当識障害

自律神経症状 ➡ 発汗、頻脈、発熱、高血圧、嘔吐、下痢

神経筋症状 ➡ 振戦、筋強剛、ミオクローヌス

腱反射亢進、バビンスキー反射陽性

★中等度以上のケースでは40°C以上の発熱はよくある

★反射亢進やミオクローヌスはよくみられ、

下肢でより頻繁にみられる

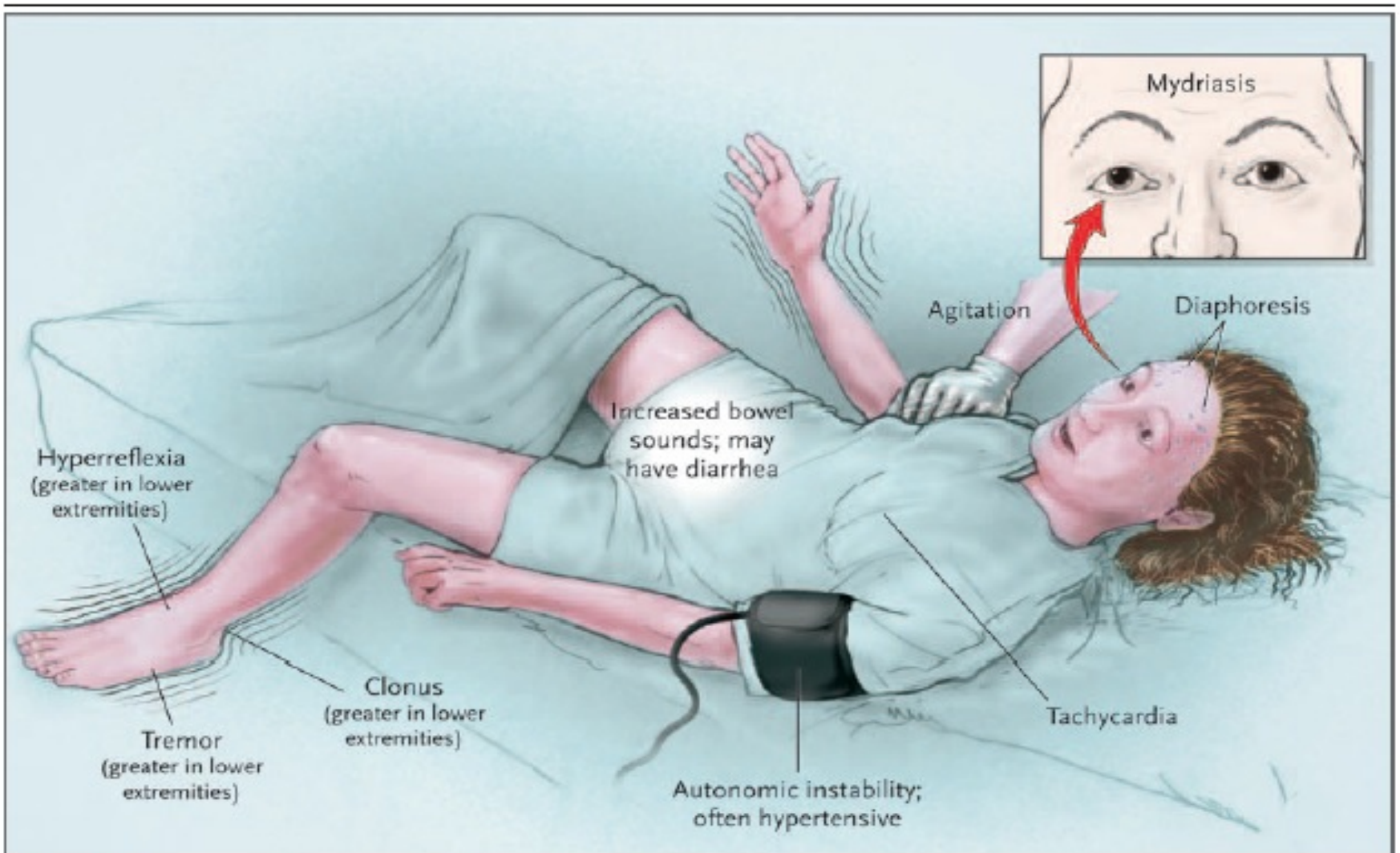


Figure 2. Findings in a Patient with Moderately Severe Serotonin Syndrome.

Hyperkinetic neuromuscular findings of tremor or clonus and hyperreflexia should lead the clinician to consider the diagnosis of the serotonin syndrome.

セロトニン症候群の検査/Work Up

- 血中セロトニン濃度は臨床所見と相関していない
 - WBC上昇、CPK上昇、HCO₃-低下がみられることがある
 - 重症の場合、DIC、横紋筋融解症、代謝性アシドーシス、腎不全、ミオグロビン尿、ARDSなどの合併症を来しうる
 - 下記の検査は鑑別診断や合併症の評価のために有用
 - ➡血算、電解質、Cr、BUN、CPK、肝酵素、凝固検査
 - ➡血液培養、尿培養、尿一般検査
 - ➡胸部Xr、頭部CT、腰椎穿刺
 - ➡薬物検査
- (スクリーニング検査、アセトアミノフェン、アスピリン)

セロトニン症候群の診断基準

◇ Hunter Criteria (感度84% 特異度97%)

➡ セロトニン作動薬の内服歴と下記の1つ以上

1. 自発的なミオクローヌス
2. 誘発クローヌスと興奮ないし発汗
3. 眼球クローヌスと興奮ないし発汗
4. 振戦と腱反射亢進
5. 筋強剛
6. BTが38°C以上で眼球クローヌスないし誘発クローヌス

・診断基準はHunter criteriaが他の基準と比較してより感度が高く(84% vs 75%)、特異度も高く(97% vs 96%)好まれている

セロトニン症候群の主な鑑別疾患

- 悪性症候群
- 悪性高熱
- 抗コリン中毒
- 交感神経系中毒
- 髄膜炎
- 脳炎

悪性症候群とセロトニン症候群

- セロトニン症候群は悪性症候群(NMS)と誤診されやすいが、いくつかの点で鑑別が可能である
 - ➡ OnsetはSSは24時間以内でNMSは数日から数週間かかる
 - ➡ 神経筋症状はSSは過敏性亢進(振戦、クローヌス、反射亢進)、NMSは強い筋強剛がみられる
 - ➡ 腱反射亢進やミオクローヌスはNMSでは稀
- 原因物質はSSはセロトニン作動薬、NMSはドパミン阻害薬
- 治療はSSはBZOやシプロヘプタジン、NMSはブロモクリプチン
- 改善がみられるのはSSが24h以内、NMSは数日から数週間
- 高熱、精神状態の変化、筋強剛、WBC上昇、CPK上昇、代謝性アシドーシスは両方の疾患で見られる

Serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome: Distinguishing features

	Serotonin syndrome (SS)	Neuroleptic malignant syndrome (NMS)
Onset	Within 24 hours	Days to weeks
Neuromuscular findings	Hyperreactivity (tremor, clonus, reflexes)	Bradyreflexia, severe muscular rigidity
Causative agents	Serotonin agonist	Dopamine antagonist
Treatment agents	Benzodiazepine, cyproheptadine	Bromocriptine
Resolution	Within 24 hours	Days to weeks

厚生労働省による重篤副作用 疾患別対応マニュアル

表4. セロトニン症候群と悪性症候群の鑑別

	セロトニン症候群	悪性症候群
原因薬物	セロトニン作動薬 ドパミン作動薬(?)	ドパミン拮抗薬 ドパミン作動薬の中断
症状の発現	数分から数時間以内	数日から数週間
症状の改善	24時間以内	平均9日
発熱(38℃以上)	46%	90%以上
意識状態の変化	54%	90%以上
自律神経症状	50~90%	90%以上
筋強剛	49%	90%以上
白血球増加	13%	90%以上
CK値上昇	18%	90%以上
GOT/GPT値上昇	9%	75%以上
代謝性アシドーシス	9%	しばしば
腱反射亢進	55%	まれ
ミオクローヌス	57%	まれ
治療効果		
ドパミン作動薬	症状悪化	症状改善
セロトニン拮抗薬	症状改善	効果なし

セロトニン症候群の治療

- セロトニン作動薬の中止
- BZOによる鎮静(興奮、神経筋異常、HRやBP上昇の消失が目標)
- 補液、酸素投与(SpO₂が94%以上)、ECGモニター
- 合併症の予測/評価
- BZOや補助療法で興奮やVitalの異常の改善がみられない場合は、シプロヘプタジンを投与する
- BT>41.1°Cの場合は直ちに鎮静と挿管を行い、筋弛緩薬を使用する
- アセトアミノフェンのような解熱剤は使用しない

なぜプリンペランで セロトニン症候群が起きるのか？

メクロプラミドは低容量で中枢および末梢のD2拮抗作用を引き起こし、高容量で見られる弱い5-HT₃受容体遮断は化学療法の嘔気などに使用される

(N Engl J Med.1981;305(16):905)

Take Home Message

- セロトニン作動薬を飲んでいる人の様々な症状の鑑別にセロトニン症候群を考慮する
- ➡(不定愁訴と考えるのは最後)
- 悪性症候群かも？と思ったらセロトニン症候群を考慮する
- メジコン[®]、プリンペラン[®]、サイボックス[®]、イミグラン[®]、フェンタニル[®]...さまざまな薬で発症する。SSRIなどのセロトニン作動薬を飲んでいる人は要注意!!
- セロトニン症候群は「**下肢の神経筋症状がやすい**」「**腱反射亢進やミオクローヌス**が出現する」「**悪性症候群と比較して発症が急激**」あたりが特徴