

軽症セロトニン症候群の 副作用症例報告

(有)大阪ファルマ・プラン なぎさ薬局¹⁾、みなと生協診療所²⁾

○西田佳代¹⁾北條雄也¹⁾森吉男¹⁾姉川紀代美²⁾倉澤高志²⁾

【はじめに】

三環形抗うつ薬、セロトニン再取り込み阻害剤 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) などセロトニン選択性の高い薬物が引き起こす副作用としてセロトニン症候群 (serotonin syndrome; SS) がある。その発生頻度は1%未満とされているが、症状の進展が速く、重症例では死に至る可能性もあり、重大な副作用として位置づけられている。

今回、SSRI服用により起こった軽症SSの副作用症例について報告します。

【症例】

36歳女性。うつ病でトラゾドン50mgを継続服用していたが気分の落ち込みひどくなり、パロキセチン30mgへ変更となる。

その夜、眼が見開いたようになり、興奮して寝付けず。眼の見開きは3日で改善したが、気分の良すぎる状態が続き高揚感が持続。

2週間服用継続した。2週間後に受診。

患者の訴えである高揚感・興奮・散瞳・不眠の症例よりSSを疑った主治医の指示によりパロキセチン処方中止、中止後2日で症状治まる。

【パロキセチンの作用機序 とSSの関連性】

- パロキセチンはセロトニン(5-HT)トランスポーターを強力かつ選択的に阻害、5-HTの再取り込みを抑制する。→5-HT濃度が上昇
- また、反復投与により、5-HT受容体のdown regulationが起こり、その結果5-HT神経が亢進し、5-HT分泌が増加。→抗うつ作用・抗不安作用が現れる。
- しかし、5-HTが過剰になるため、まれにSSが起こることがある。SSはセロトニン選択性の高い薬物投与によりおこる。一般的には、単剤投与より多剤併用で起こるとされている。

【セロトニン症候群の診断基準 No.1】

①Sternbach

下記の3つ以上当てはまる必要がある。

- 精神症状の変化・興奮・ミオクローヌス・深部腱反射亢進・発汗・悪寒・振戦・下痢・協調運動障害・発熱

②Birnes

下記の少なくとも4つの主症状、または3つの主症状と2つの副症状に当てはまる必要がある。

- 主症状：錯乱・気分高揚・昏睡または半昏睡・発熱・発汗・ミオクローヌス・振戦・悪寒・筋強剛・神経反射亢進
- 副症状：興奮と神経過敏・不眠・頻脈・頻呼吸と呼吸困難・下痢・低血圧または高血圧・協調運動障害・散瞳・アカシジア

図1、SS診断基準①(Sternbachによる)

A、セロトニン作動薬の追加投与や投薬時の増加と一致して、次の**少なくとも3つ**を認める

1)精神症状の変化(錯乱・軽躁状態)

2)興奮

3)ミオクローヌス

4)深部腱反射亢進

5)発汗

6)悪寒

7)振戦

8)下痢

9)協調運動障害

10)発熱

B、他の原因(感染、代謝疾患、物質乱用または離脱)が否定されていること

C、上記の症状が出現する前に抗精神病薬は開発も増量もされていないこと

図2、SS診断基準②(Birmesによる)

1、セロトニン作動薬を治療に使用(あるいは増量)

していることに加えて、下記の少なくとも4つの
主症状、あるいは3つの主症状と2つの副症状
を有していること

精神(認知、行動)症状

主症状: 錯乱、気分高揚、昏睡または半昏睡

副症状: 興奮と神経過敏、不眠

自律神経症状

主症状: 発熱、発汗

副症状: 頻脈、頻呼吸と呼吸困難、下痢、低血圧
または高血圧

神経学的症状

主症状: ミオクローヌス、振戦、悪寒、筋強剛、
神経反射亢進

副症状: 協調運動障害、散瞳、アカシジア

2、これらの症状は、患者がセロトニン作動薬を服用

する前に発症した精神疾患あるいはその悪化に該当
するものではない

3、感染、代謝、内分泌、あるいは中毒因は除外される

4、発症前に抗精神病薬が投与されていないこと、また
は増量されていないこと

【セロトニン症候群の診断基準 No.2】

③ The Hunter Serotonin Toxicity Criteria (HSTC)

下記のいずれかに当てはまることが必要。

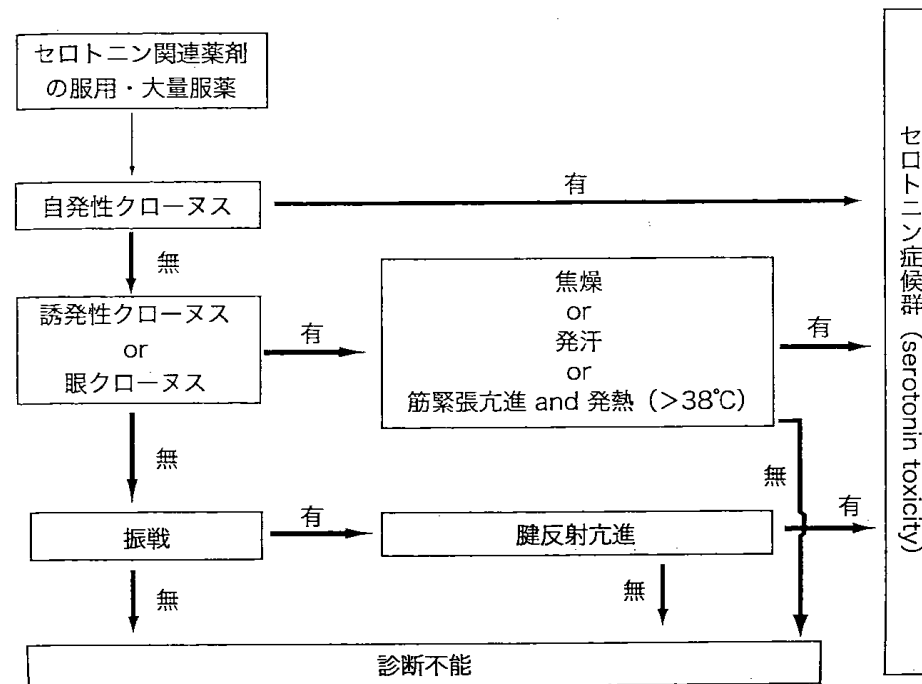
- 自発性クローヌスがある。
- 誘発性クローヌスまたは眼クローヌスがあり、焦燥、発熱、筋緊張亢進と38℃以上の発熱がある。
- 振戦と腱反射亢進がある。

④セロトニン症候群スケール日本語版(JSSS)

- なし:0点 軽度:1点 中等度:2点 重度:3点とし、各項目の合計7点以上必要である。
- 焦燥・見当職障害・ミオクローヌス・腱反射亢進・振戦・眩暈・発熱・発汗・下痢

図3、SS診断基準 ③

The Hunter Serotonin Toxicity Criteria (HSTC)



Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM :

Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. Med J Aust 187:361-365, 2007

図4、SS診断基準④

セロトニン症候群スケール日本語版(JSSS)

セロトニン症候群スケール日本語版 (JSSS)

<p>1. 焦燥 (運動不穏, アカシジア)</p> <p>0. なし</p> <p>1. 軽度: 断続的</p> <p>2. 中等度: ソワソワするが, 静座可能</p> <p>3. 重度: 持続的. 長時間の静座はほとんど不可能. いつも落ち着かないと感じている</p> <p>2. 見当識障害</p> <p>時, 場所, 人および状況に関する見当識. 最も重篤な症状に重点をおいて評価すること.</p> <p>時, 場所, 人および状況のうち, 2つ以上にわたり明らかな障害があれば, 重度 (3) と評価する.</p> <p>0. なし</p> <p>1. 軽度</p> <p>2. 中等度</p> <p>3. 重度</p> <p>3. ミオクローヌス</p> <p>突然生ずる筋肉のピクツとした収縮. 「睡眠時に起こる収縮」は評価しない.</p> <p>0. なし</p> <p>1. 軽度: 数回ほど, 短時間出現</p> <p>2. 中等度: 繰り返し出現. 観察可能</p> <p>3. 重度: 持続的に観察される</p>	<p>5. 振戦</p> <p>0. なし</p> <p>1. 軽度: 軽微な振戦. 機能は障害されていない</p> <p>2. 中等度: 粗大な振戦. 機能 (コップを持つ, 字を書く, 等) は中等度に障害されている</p> <p>3. 重度: 重度の振戦. 機能 (コップを持つ, 字を書く, 等) は高度に障害されている</p> <p>6. 眩暈 (自覚症状)</p> <p>0. なし.</p> <p>1. 軽度: 軽度で断続的</p> <p>2. 中等度: かなりの間感じる眩暈. 機能 (動く, 立ち上がる) は障害されていない</p> <p>3. 重度: いつも感じている眩暈. 機能 (動く, 立ち上がる) に障害が及んでいる</p> <p>7. 発熱</p> <p>0. なし (< 37℃)</p> <p>1. 軽度: 37~37.9℃</p> <p>2. 中等度: 38~38.9℃</p> <p>3. 重度: ≥ 39℃</p> <p>8. 発汗 (通常の気温で安静時)</p> <p>0. なし</p> <p>1. 軽度: 発汗増加の自覚</p> <p>2. 中等度: 湿った皮膚. 発汗が観察される</p> <p>3. 重度: 衣類や寝具を湿らせるほどの発汗</p>
<p>4. 腱反射亢進</p> <p>0. なし</p> <p>1. 軽度: 腱反射亢進はあるが, 反射誘発領域に変化なし</p> <p>2. 中等度: 反射誘発領域の拡大を伴った腱反射亢進, 一過性のクローヌスを伴う</p> <p>3. 重度: 反射誘発領域の拡大を伴った腱反射亢進, 持続性のクローヌスを伴う</p>	<p>9. 下痢</p> <p>0. なし</p> <p>1. 軽度: 粘度の低下した便. 回数は普段と同じ</p> <p>2. 中等度: 液状便, あるいは粘度の低下した便. 回数は, 1~3回/日.</p> <p>3. 重度: 液状便. 回数は, ≥ 4回/日</p>

【悪性症候群との鑑別】

セロトニン症候群と類似しており、鑑別すべき副作用に悪性症候群がある。

- 悪性症候群の診断基準：下記全てを満たすことが必要
 - 1) 発症前7日以内の抗精神病薬使用の既往
 - 2) 38°C以上の高熱
 - 3) 筋固縮
 - 4) 以下のうち5項目：意識障害、頻脈、呼吸促迫あるいは低酸素症、発汗、振戦、尿失禁、CPK上昇あるいはミオグロビン尿、WBC増加、代謝性アシドーシス
 - 5) 他の薬物・疾患の除外

【セロトニン症候群と悪性症候群の比較】

	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	ドーパミン拮抗薬 ドーパミン作動薬の中断
症状発現	急速(数時間内)	遅い(数日単位)
38℃以上の発熱	46%	90%以上
意識障害	54%	90%以上
不安・焦燥	頻度多い	少ない
筋強剛	49%	90%以上
自律神経症状	50~90%	90%以上
腱反射亢進	55%	まれ
ミオクローヌス	57%	まれ
CPK増加	18%	90%以上
白血球増加	13%	90%以上

【診断結果】

- SSの診断結果に当てはめた結果

診断基準1:2つの症状(精神状態の変化・興奮)が該当

診断基準2:1つの主症状(気分高揚)と

3つの副症状(興奮・不眠・散瞳)が該当

- 診断基準3・4:該当なし

- 悪性症候群の診断基準に当てはめた結果

- 該当なし

【考察1】

● 症例の副作用症状

1) SSの2つの診断基準(1, 2)において、約7割近くあてはまっていた

2) 悪性症候群にはあてはまらなかった

⇒ 軽症SSと考えられた

【考察2】

● 症例のパロキセチンの初期投与量30mg

- ①初期投与量として設定されている10~20mgの用量を超えていた
- ②この量は変更前のトラゾドンの約4.5倍
(等価換算表より、トラゾドン300mg=パロキセチン40mg)

⇒初期用量として多かったことが、軽症SS発現の原因と考えられた

【まとめ】

今回の症例より

- SSRI単剤投与でもSSが起こりえることがわかった
- SSRIでは、少量から服用開始することが副作用発現を防ぐために重要であることを再認識した
- 薬剤師としてSS診断基準の臨床症状を理解し、SSの患者さんを見落とさない・早期発見することが重要であると考えられた

【抗うつ薬の等価換算】

アミトリプチン	150mg	ミアンセリン	60mg
アモキサピン	150mg	ミルナシプラン	100mg
クロミプラミン	120mg	ノルトリプチン	75mg
デシプラミン	150mg	パロキセチン	40mg
フルボキサミン	150mg	セルトラリン	100mg
イミプラミン	150mg	スルピリド	300mg
マプロチリン	150mg	トラゾドン	300mg

【SSRIに関連した他の副作用】

- Activation syndrome (賦活症候群)

定義や診断基準はないが、抗うつ薬、特にSSRIの投与初期、用量変更時にみられる中枢刺激症状。症状としては、不安・焦燥・パニック発作・不眠・易刺激性・敵意・衝動性・アカシジア・軽躁・躁状態などである。自殺企図もこれに含まれる。

- 退薬症候群

通常1ヶ月以上服用し、急激に中断した後、1～3日以内に出現する。主な症状は、めまい・嘔気・嘔吐・疲労倦怠感・頭痛・不眠などである。序々に減らすことによって防ぐことができる。