

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

セロトニン症候群

平成 22 年 月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本臨床精神神経薬理学会マニュアル作成委員会

西嶋 康一	自治医科大学精神医学教室教授
稲田 俊也	財団法人神経研究所附属晴和病院副院長
稲垣 中	慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科准教授
鈴木 映二	国際医療福祉大学教授、同大学熱海病院療・精神科

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大濱 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
鈴木 義彦	国立病院機構東京医療センター薬剤科長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学病院院長・皮膚科教授
池田	康夫	早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学教授
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学病院医学部長・神経内科主任教授
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	慶應義塾大学薬学部長
金澤	實	埼玉医科大学呼吸器内科教授
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院名誉院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本	和則	獨協医科大学特任教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することが出来ます。

(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

(<http://www.pmda.go.jp/index.html>)

セロトニン症候群

英語名 : Serotonin Syndrome/ Serotonin Toxicity

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

精神科のお薬（特に抗うつ薬）などを服用中に、不安、発熱、震えなどをおこす「セロトニン症候群」が生じることがあります。

何かのお薬を服用していて、次のような症状が同時に複数見られた場合は、医師、薬剤師に連絡し、すみやかに受診してください。

「不安」、「混乱する」、「いらいらする」

上記の症状に加えて以下の症状がみられる場合。

「興奮する」、「動き回る」「手足が勝手に動く」、「眼が勝手に動く」、

「震える」、「体が固くなる」、「汗をかく」、「発熱」、「下痢」、

「脈が速くなる」など

1. セロトニン症候群とは

抗うつ薬(特に SSRI と呼ばれる選択的セロトニン再取り込み阻害薬)などのセロトニン系の薬物を服用中に出現する副作用で、精神症状(不安、混乱する、いらいらする、興奮する、動き回るなど)、錐体外路症状(手足が勝手に動く、震える、体が固くなるなど)、自律神経症状(汗をかく、発熱、下痢、脈が速くなるなど)が見られることがあります。

セロトニン症候群は、服薬開始数時間以内に症状が表れることが多いです。服薬を中止すれば、通常は 24 時間以内に症状は消えますが、ごくまれに横紋筋融解症や腎不全などの重篤な結果に陥ることもありますから注意が必要です。

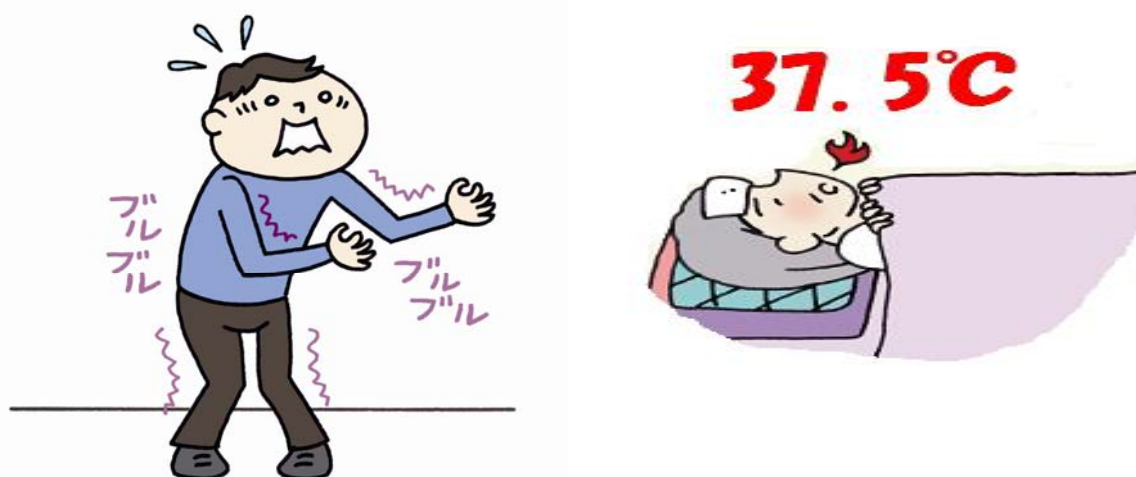
2. 早期発見と早期対応のポイント

薬を飲み始めた日か翌日ころに、急に精神的に落ち着かなくなったり、体が震えてきたり、汗が出てきて脈が早くなるなどの症状が見られた場合は、副作用を疑うことが必要です。

セロトニン症候群の原因薬剤は抗うつ薬が最も多く、特に一般に SSRI と呼ばれる選択的セロトニン再取り込み阻害薬(フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン)で起きることがほとんどです。他には難治性パーキンソン病に用いられる塩酸セレギリンという薬でおきることもあります。まれではありますが、炭酸リチウムなどの気分安定薬や抗不安薬・睡眠薬、またサプリメントであるセントジョンズワート(西洋オトギリソウ)で起きる可能性もあります。特に抗うつ薬を複数併用している人、他の薬と同時に服用している人におきやすいので注意が必要です。

セロトニン症候群が疑われた時は速やかに医師か薬剤師に連絡し

て指示に従ってください。もし連絡がつかない場合は、お薬手帳やお手持ちの薬を持参して救急医療機関を受診してください。意識がもうろうとしてきた時は救急車を呼んでください。セロトニン症候群の場合は通常服薬を中止し、安静にすればすみやかに軽快しますが、もしそうで無かった場合は、薬を急にやめることがかえって危険なこともありますので、必ず専門家にご相談ください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

(<http://www.pmda.go.jp/index.html>)

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

抗うつ薬服用中に、急に精神的に落ち着かなくなったり、振戦、発汗、頻脈などが認められた場合は、セロトニン症候群の可能性を疑う必要がある。不安、焦燥などの精神症状はうつ病の悪化と誤診される可能性があるが、振戦・発汗など身体症状を伴う場合は本症候群を念頭におかなければならない。一般に、本症候群は選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）などのセロトニン（5-HT）作動性の抗うつ薬の大量投与や、多剤併用時に発現することが多いため、それらの抗うつ薬を増量したり、他の抗うつ薬を追加した場合に上記症状が認められたときは本症候群を疑う必要がある。

2. 副作用の概要

1970年代、さまざまなセロトニン作動薬が動物に投与され5-HTの薬理作用が調べられた。この時、動物に特有の異常行動が観察され、この異常行動が“5-HT behavioral syndrome”と呼ばれた¹⁾。このように、セロトニン症候群は本来動物の行動薬理学領域で使用された用語である。しかし、1982年 Inselら²⁾は抗うつ薬であるクロミプラミンとモノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬との相互作用により不穏、ミオクローヌス、発熱、反射亢進などを呈した2例をヒトのセロトニン症候群として報告した。これがヒトにセロトニン症候群という用語が使用された最初の報告である。また、1950年代にMAO阻害作用を有する抗結核薬のイプロニアジドと麻薬性鎮痛薬であるペチジンの併用中に不穏、興奮、振戦、反射亢進などを呈した症例が報告されており³⁾、以後も類似の報告が散見され、これらの症例は現在のセロトニン症候群の概念に当

てはまる。

Insel らの報告以後セロトニン症候群の症例は散発的に報告されていたが、1991年に Sternbach⁴⁾ が本症候群の総説を発表した。この時欧米では、SSRI が登場しその使用量が増加し、その結果セロトニン症候群の発現が増加しつつある時期にかさなっていた。そのため、彼の総説は時宜にかなった報告となり、セロトニン症候群に対する関心が高まり、その報告例は増加し現在に至っている。

わが国においては、1993年小島ら⁵⁾が、地方会で「クロミプラミンとリチウムの併用中に5-HT症候群の出現、遷延化をみた1症例」を報告しているが、セロトニン症候群の概念が一般的になるまでにはいたっていない。1996年になり、「Clomipramine 単一投与中のセロトニン症候群（佐々木ら）」⁶⁾と「セロトニン症候群と考えられた2症例－悪性症候群との鑑別を中心に（西嶋ら）」⁷⁾が精神医学雑誌に続けて掲載され、それ以降セロトニン症候群に対する関心が集まるようになった。その後、現在までに主要雑誌に限ると症例報告は30数編発表されている。

(1) 副作用発現頻度

本症候群の発症率については、Isbister ら⁸⁾は抗うつ薬の過量服用で入院となった患者群を調査している。どの程度の用量を服用したか記載はないが、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン、フルオキセチン（国内未発売）、シタロプラム（国内未発売）の5種類のSSRIをそれぞれ単剤のみ過量服用した結果、セロトニン症候群を呈した症例は469例中67例、すなわち14%であったと報告している。一方、Ebert ら⁹⁾はフルボキサミンを中心に治療を受けている200人の入院患者の調査を行っている。フルボ

キサミンの一日平均投与量は 200 mg で、109 人はフルボキサミンの単剤投与を受け、残りは炭酸リチウム、他の抗うつ薬の併用投与を受けていた。そのうち、3 例 (1.5%) は不眠・不安・焦燥などの精神症状を示したものの、典型的なセロトニン症候群を示した症例は認めなかった。また、MacKay ら¹⁰⁾は、臨床医にアンケート調査を行い、ネファゾドン (国内未発売) で治療されている 11,834 人のうち Sternbach の示すセロトニン症候群の 10 症状 (「副作用の判別基準」の項表 1) のうち 2 症状以上を認めた症例は 53 例 (0.4%) であったと述べている。これらの結果から分かることは、抗うつ薬の過量投与ではセロトニン症候群の発現頻度が高くなるが、抗うつ薬を通常用量投与されている限りセロトニン症候群の発現頻度はかなり低いということである。実際の臨床では、種類の異なる抗うつ薬の併用が行われる。また、特定の抗うつ薬ではセロトニン症候群の発現の頻度が高いという報告¹¹⁾もある。さらには、MAO 阻害薬が他の抗うつ薬に併用された場合はセロトニン症候群が起きやすくなる¹²⁾。今後、以上の点を踏まえて大規模、前向き調査を行う必要がある。

(2) セロトニン症候群を発現させる可能性のある薬剤

セロトニン神経系への機能亢進作用を有する薬剤はすべて原因薬剤となる¹¹⁾。フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリンなどの SSRI、クロミプラミン、イミプラミン、アミトリプチリン、トラゾドンなどの三環系・四環系抗うつ薬がわが国でしばしば報告にあがる原因薬剤であるが、セロトニン症候群の報告を概観すると、単剤よりは多剤投与時の発現が圧倒的に多い。欧米では、トラニルシプロミン、モクリベマイドなどの MAO 阻害薬と SSRI や三環系抗うつ薬との併用によるセロトニン症候群は重篤な結果

になる例が多い¹²⁾が、わが国では抗うつ薬としての MAO 阻害薬は臨床では認可されていない。ただし、パーキンソン病の治療に用いられるセレギニンは MAO 阻害薬であり、時に難治性のうつ病に使用される試みもあり、セレギニンと SSRI や三環系抗うつ薬との併用は避ける必要がある。炭酸リチウムが、双極性障害や遷延するうつ病に抗うつ薬と併用されることがあるが、炭酸リチウムはセロトニン機能を増強させる作用を有し、併用時にセロトニン症候群が発症した報告もあるので、注意しておく必要がある。抗不安薬であるタンドスピロンは 5-HT_{1A} 受容体作動薬であり、本剤がセロトニン症候群の発症に関与した報告^{13, 14)}も認められる。頻度は少ないが、ペチジン、ペンタゾシン、トラマドールなどの鎮痛薬や鎮咳剤であるデキストロメトルファンなどと抗うつ薬の併用時にセロトニン症候群が発現することもある¹⁵⁾。その他、サプリメントとして使用されるセントジョーンズ・ワートはセロトニン活性を亢進するので、その服用を知らないで抗うつ薬が投与された場合は本症候群の発現の危険が高まる。また、違法性麻薬に指定されている MDMA（通称エクスタシー）は神経終末からの 5-HT 遊離を増強させる作用を有することからセロトニン症候群の原因薬剤になりうる¹⁶⁾。最近 MRSA 感染症に使用されるリネゾリドと SSRI との併用でセロトニン症候群が発現したという報告¹⁷⁾が増えてきている。リネゾリドは MAO 阻害薬の作用を有するためと考えられる。

（3）発症危険因子

本症候群と臨床症状が類似する悪性症候群では、興奮などが持続し脱水・低栄養状態にある患者、精神発達遅滞や脳器質性疾患を有する中枢神経系に脆弱性が予想される患者、高温多湿な環境にある場合などが発症の

危険因子であるといわれている。一方、セロトニン症候群では MDMA が関与する場合には高温環境が影響すると指摘¹⁶⁾されているものの、他の原因薬剤によるセロトニン症候群においては個体側の要因について明らかなことは分かっていない。ただし、抗うつ薬が大量投与され中枢セロトニン活性が亢進した場合にセロトニン症候群の発現の危険性が高まる。たとえばパロキセチンなどの代謝にかかわる CYP2D6 遺伝子に多型を認める poor metabolizer^{18, 19, 20)}においては、パロキセチンの代謝が十分になされず、パロキセチンの血中濃度が上昇し、セロトニン症候群の発現の危険性が高まる可能性がある。また、報告例は少ないが身体疾患を合併している患者に抗うつ薬が投与されセロトニン症候群が発現したことから、本症候群にも悪性症候群と同様に何らかの身体的脆弱性が存在すると指摘する報告例^{21, 22)}も認められる。この点に関しては、今後症例を重ねて検討しなければならない。

(4) 臨床症状

セロトニン症候群の臨床症状は多彩で、Mills²³⁾は過去に報告された 127 例の分析から 34 症状をとり挙げているが、大きくは神経・筋症状（腱反射亢進、ミオクローヌス、筋強剛など）、自律神経症状（発熱、頻脈、発汗、振戦、下痢、皮膚の紅潮）、精神症状の変化（不安、焦燥、錯乱、軽躁）である。

本症候群は軽症例から重症例まであり、軽症例では頻脈、発汗、散瞳、間歇的な振戦・ミオクローヌス、精神症状の変化などがみられ、発熱はないか軽度である。中等度以上の症例になると、腱反射亢進、持続的なミオクローヌス・振戦に筋強剛が加わり、発熱も 40°C 近くになる¹¹⁾。予後を左

右するのは発熱であり、40°C以上の高熱が持続する場合は、横紋筋融解症、腎不全、DICなどの併発の可能性が高くなり、死亡に至る場合もある。

(5) 臨床検査所見

本症候群と臨床症状が類似する悪性症候群との比較になるが、悪性症候群では疾患特異的ではないものの血清クレアチンキナーゼ（CK）値の上昇や白血球増加が高頻度で認められるが、セロトニン症候群ではこれらの検査は異常を示す頻度が低い。1991年以降報告された168例の統計²⁴⁾では、白血球増加を認めたのは全体の8.3%、血清CKの上昇を認めた例は全体の26.8%と報告されており、セロトニン症候群に特徴的な検査所見はないと考えられる。

(6) 発症機序と病態

Sternbach は、セロトニン症候群の病態を過去の動物実験の所見から5-HT_{1A}受容体の刺激がその症状形成に重要な役割を担っていると述べている。確かに5-HT_{1A}受容体の関与は重要であるが、すでに述べたようにセロトニン症候群は多彩な症状からなっており、すべての症状を5-HT_{1A}受容体の刺激のみで説明することはできない。たとえば、体温は5-HT_{1A}受容体の刺激では低下する²⁵⁾。一方、セロトニン症候群では半数近くに発熱が認められる。これは、5-HT_{2A}受容体の刺激²⁶⁾が関与していることを示唆させる。また、セロトニン症候群では筋強剛などの錐体外路症状や多彩な自律神経症状が認められ、ドパミン神経系やノルアドレナリン神経系の関与も考えられる。セロトニン症候群の髄液モノアミン動態の研究²¹⁾によれば、例数は少ないがセロトニン症候群では5-HT活性の亢進だけでなく、ドパミン神

経系やノルアドレナリン神経系の関与を示唆する所見も認められる。このように、セロトニン症候群は 5-HT 作動薬の投与により脳内の 5-HT 活性が亢進するだけでなく、ドパミン神経系やノルアドレナリン神経系、あるいは他の神経系にも影響が及び、多彩な症状を形成しているものと考えられる。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

以下にセロトニン症候群の 3 つの診断基準を挙げる。Sternbach の診断基準⁴⁾は最初に提案されたこと、10 症状のうち少なくとも 3 つの症状を認めるという内容から、使いやすく広く用いられているが、セロトニン症候群の診断基準としては特異性が低い。Rudomski ら²⁸⁾は、Sternbach が参照した過去に報告された 38 例にその後報告された 24 症例を加えた 62 例の症状分析から、セロトニン症候群の診断基準を主症状と副症状にわけて、より厳格な診断基準を作成している（のちに Birmes²⁹⁾らにより改変、表 2）。ただし、この診断基準（表 3）に従うと軽症の症例は見落とされる可能性がある。Hegerl ら^{30, 31)}の診断基準は、9 症状を点数化し、最高点は 27 点で、7 点以上でセロトニン症候群と診断するものである。重症度の判定に有用であるが、使用する上で煩雑な点がある。

表 1. Sternbach の診断基準

A :	セロトニン作動薬の追加投与や投薬の増加と一致して次の症状の少なくとも 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) 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 :	他の疾患 (たとえば感染、代謝疾患、物質乱用やその離脱) が否定されること
C :	上に挙げた臨床症状の出現前に抗精神病薬が投与されたり、その用量が増量されていないこと

表 2. Rudomski らの診断基準 (Birmes らにより改変)

-
- 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
-

表 3. Hegerl らの診断基準

-
- 1 : 焦燥 (運動不穏、アカシジア)
- 0 なし
1 軽度 : 断続的
2 中等度: ソワソワするが静座可能
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。
- 2 : 見当識障害
- 時、場所、人及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事。時、場所、人及び状況の中、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。
- 0 なし
1 軽度
2 中等度
3 重度
- 3 : ミオクローヌス (突然生じる筋肉のピクツとした収縮。「睡眠中におこる収縮」は評価しない)
- 0 なし
1 軽度 : 数回程、短時間出現。
2 中等度: 繰り返し出現。観察可能。
3 重度 : 持続的に観察される。
-

-
- 4 : 腱反射亢進
- 0 なし
 - 1 軽度 : 腱反射亢進はあるが、反射誘発領域に変化なし。
 - 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。
 - 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。
- 5 : 振戦
- 0 なし
 - 1 軽度 : 軽微な振戦。機能は障害されていない。
 - 2 中等度: 粗大な振戦。機能(コップをもつ、字を書く、など)は中等度に障害されている。
 - 3 重度 : 重度の振戦。機能(コップをもつ、字を書く、など)は高度に障害されている。
- 6 : 眩暈 (自覚症状)
- 0 なし
 - 1 軽度 : 軽度で断続的。
 - 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。
 - 3 重度 : いつでも感じている眩暈。機能(動く、立ち上がる)に障害が及んでいる。
- 7 : 発熱
- 0 なし (<37°C)
 - 1 軽度 : 37°C–37.9°C
 - 2 中等度: 38°C–38.9°C
 - 3 重度 : ≥39°C
- 8 : 発汗 (通常的气温で安静時)
- 0 なし
 - 1 軽度 : 発汗増加の自覚
 - 2 中等度: 湿った皮膚。発汗が観察される。
 - 3 重度 : 衣服や寝具を湿らせる程の発汗。
- 9 : 下痢
- 0 なし
 - 1 軽度 : 粘度の低下した便。回数は普段と同じ。
 - 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。
 - 3 重度 : 液状便。回数は、≥4回/日。
-

(合計点 7 点以上でセロトニン症候群)

4. 判別が必要な疾患と判別方法

本症候群の鑑別疾患として挙げられるものには、悪性症候群、甲状腺クリーゼ、脳炎、中枢性抗コリン薬中毒、抗うつ薬の離脱症候群などがあるが、最も問題となるのは悪性症候群との鑑別である (表 4)。最近よく引用される

Caroff ら³²⁾の悪性症候群の診断基準と上記のセロトニン症候群の診断基準を比較すると、かなり臨床症状が重複している。一般に、セロトニン症候群に特徴的なのは不安・焦燥・興奮などの精神症状である。頻脈、発汗、血圧変動などの自律神経症状は両症候群に共通して認めるが、筋強剛などの錐体外路症状は悪性症候群に頻度が高い。セロトニン症候群に特徴的なのはミオクローヌスと反射亢進であり、悪性症候群ではその出現頻度は低い。血液検査では、血清CK値の上昇と白血球の増加は悪性症候群でその頻度が高い²³⁾。しかし、セロトニン症候群が重症化するにしたいが鑑別が困難となってくる¹¹⁾。この場合は、セロトニン症候群に特徴的なミオクローヌスが認められるか、原因薬剤が抗うつ薬か、といった点から判断しなければならない。

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

5. 治療方法

セロトニン症候群の治療の基本は、原因薬剤の中止と補液や体温冷却などの保存的な治療である。セロトニン症候群は一般に予後は良く、70%の症例は発症 24 時間以内に改善するといわれている。しかし、高熱、呼吸不全、腎不全、DICなどを呈し死亡に至る症例も存在する。その場合は合併症に対する治療が必要になってくる。

重症例に対しては、薬物治療が試みられている。最も報告が多いのは、非特異的 5-HT 受容体遮断薬であるシプロヘプタジンである。本剤は抗アレルギー薬として本邦で使用されており 1 日 12 mg まで投与できるが、セロトニン症候群では 1 日 24 mg 程度まで使用されている^{33,34)}。β-blocker であるプロプラノロールは 5-HT_{1A} 受容体の遮断作用も有しセロトニン症候群に有効との報告³⁵⁾もあるが、その報告数は少なく確立された見解には至っていない。抗精神病薬であるクロルプロマジンがセロトニン症候群に有効であったという報告³⁵⁾も存在する。クロルプロマジンは比較的強い 5-HT_{2A} 受容体遮断作用を有するためかもしれないが、やはり報告例が少ない。セロトニン症候群で認められるミオクローヌスや不安・焦燥に対しては、クロナゼパム・ジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤が使用され有効と報告^{7,15)}されている。悪性症候群の治療薬として認可されているダントロレンがセロトニン症候群にも有効との報告³⁶⁾もあるが、それを否定する報告³¹⁾もありその評価は定まっていない。ただし、ダントロレンがセロトニン症候群を悪化させることはないため、悪性症候群かセロトニン症候群か鑑別の困難な症例に対しては使用する意義はあるものと思われる³⁸⁾。

6. 典型症例の概要³⁹⁾

[症例]60 歳代、男性。

家族歴：特記すべき事項なし。

既往歴：32 歳頃うつ病に罹患するが、数か月で改善。以後、著変を知らず。

現病歴：X-3 年 1 月、患者 59 歳の時、うつ病が再発し A 病院に通院するよう

になった。治療中、軽躁状態になったが抗うつ薬の減量で改善した。X-2

年 7 月、バイクを運転中転倒し整形外科にかかるようになったが、その後

よりうつ状態が悪化し、同年 9 月に A 病院に入院し X 年 2 月に退院した。

以後、外来に規則的に通院していた。この時の投薬は、イミプラミン 100 mg/

日、炭酸リチウム 600 mg/日、アルプラゾラム 1.2 mg/日、フルニトラゼパ

ム 4 mg/日であった。X 年 7 月に入り、患者のうつ状態が悪化し、食事摂取

が減少した。7 月 21 日外来を受診した際、イミプラミンが 175 mg/日に増

量された。患者は単身生活のため、近くに住む兄弟が時々様子を見に行っ

ていたが、7 月 24 日訪問したところ、患者は自分で起立歩行ができなかつ

た。食事摂取も困難であり、体熱感も伴っていた。そのため、7 月 27 日 A

病院に入院となった。しかし、身体状態が極めて悪く、7 月 28 日 B 総合病

院の内科に転院となった。B 病院入院時、体温 39.8℃、脈拍 120/分、収縮

期血圧 70 mmHg であり、意識障害を認めた。血液検査では、白血球数 15、

400/ μ l、赤血球数 496 万/ μ l、CK 2、195 IU/l、GOT 114 IU/l、GPT 52 IU/l

であり、BUN 89 mg/dl、クレアチニン 5.73 mg/dl と急性腎不全の状態であ

った。1 日 3、000 ml の輸液、ドパミンの投与が行われた。その結果、急性

腎不全は改善した。一方、筋強剛、著明な発汗、上下肢の”微細な振戦（紹

介状の記載による）”を認めたため、悪性症候群の診断の下にダントロレン

40 mg の点滴静注も開始された。しかし、意識障害、上下肢の”微細な振戦”

に改善が認められないため、8月3日大学病院精神科に転院となった。転院時、体温 37.3°C、脈拍 90/分であり、意識レベルは JCS で I-3 であった。上下肢、顔輪筋、口輪筋に著明なミオクローヌスを認め、B 病院で振戦ととらえられていた症状はミオクローヌスと考えられた。また、上半身に著明な発汗を観察し、上肢に中程度の筋強剛も認めた。協調運動障害もあり、自力での歩行は不可能であった。血液検査では、BUN 15.8 mg/dl、クレアチニン 0.71 mg/dl、白血球数 6,200/ μ l、赤血球数 408 万/ μ l、CK 14,830 IU/l、GOT 346 IU/l、GPT 61 IU/l であり、血清リチウム濃度は感度以下であった。発熱、筋強剛、著明な発汗、血清 CK の上昇などから B 総合病院内科では悪性症候群と診断されたが、イミプラミンの増量の後より上記臨床症状が出現していること、著明なミオクローヌス、協調運動障害を認めたことからセロトニン症候群と診断し、シプロヘプタジン 12 mg/日の投与を開始した。8月8日頃には筋強剛、発汗は消失した。シプロヘプタジンの投与後、著明なミオクローヌスは軽減したが、なお間歇的にミオクローヌスが観察された。そのため、8月15日よりクロナゼパム 4 mg/日を追加した。8月18日にミオクローヌスは完全に消失した。

7. 引用文献・参考資料

- 1) Jacobs BL: An animal behavior model for studying central serotonergic synapses. *Life Sci* 19:777-786 (1976)
- 2) Insel TR, Roy BF, Cohen RM, Murphy DL: Possible development of the serotonin syndrome in man. *Am J Psychiatry* 139: 954-955 (1982)
- 3) Mitchell RS: Fatal toxic encephalitis occurring during iproniazid therapy in pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 42:417-424 (1955)
- 4) Sternbach H: The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 148:705-713, (1991)
- 5) 小島秀幹、寺尾 岳、吉村玲児、阿部和彦: クロミプラミンとリチウムの併用中にセロトニン症候群の出現、遷延化をみた 1 症例. *精神神経学雑誌* 96: 239-240 (1994)
- 6) 佐々木一郎、穂吉條太郎、土山幸之助、工藤貴代美、葛城里美、河野佳子、古田真理子、山本

- 由起子、永山治男、藤井 薫： Clomipramine 単一投与中のセロトニン症候群. 精神医学 38:727-731 (1996)
- 7) 西嶋康一、清水光恵、阿部隆明、石黒健夫：セロトニン症候群と考えられた 2 症例－悪性症候群との鑑別を中心に－. 精神医学 38: 1035-1041 (1996)
 - 8) Isbister GK、Bowe SJ、Dawson A、Whyte IM: Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 42: 277-285 (2004)
 - 9) Ebert D、Albert R、May A、Merz A、Murata H、Stosiek I、Zahner B: The serotonin syndrome and psychosis-like side effects of fluvoxamine in clinical use – an estimation of incidence. *Eur Neuropsychopharmacol* 7: 71-74 (1997)
 - 10) Mackay FJ、Dunn NR、Mann RD: Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 49: 871-874 (1999)
 - 11) Boyer ED、Shannon M: The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 352: 1112-1120 (2005)
 - 12) Hilton SE、Maradit H、Moller HJ: Serotonin syndrome and drug combinations: focus on MAOI and RIMA. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 247: 113-119 (1997)
 - 13) Kaneda Y、Ohmori T、Okabe H: Possible mild serotonin syndrome related to co-prescription of tandospirone and trazodone. *Gen Hosp Psychiatry* 23: 98-101 (2001)
 - 14) 田村直俊、中里良彦、山元敏正、岩崎慎一、島津邦男：クエン酸タンドスピロンの単独内服後に生じたセロトニン症候群. 臨床神経学 42: 892-894 (2002)
 - 15) 西嶋康一：セロトニン症候群. 臨床麻酔 24: 695-700 (2000)
 - 16) Silins E、Copeland J、Dillon P: Qualitative review of serotonin syndrome、ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: hierarchy of risk. *Aust N Z J Psychiatry* 41: 649-655 (2007)
 - 17) Huang V、Gortney JS: Risk of serotonin syndrome with concomitant administration of linezolid and serotonin agonists. *Pharmacotherapy* 26: 1784-1793 (2006)
 - 18) Kaneda Y、Kawamura I、Fujii A、Ohmori T: Serotonin syndrome-"potential" role of the CYP2D6 genetic polymorphism in Asians. *Int J Neuropsychopharmacol* 5: 105-106、(2002)
 - 19) Sallee FR、DeVane CL、Ferrell RE: Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 10: 27-34 (2000)
 - 20) Sato A、Okura Y、Minagawa S、Ohno Y、Fujita S、Kondo D、Hayashi M、Komura S、Kato K、Hanawa H、Kodama M、Aizawa Y: Life-threatening serotonin syndrome in a patient with chronic heart failure and CYP2D6*1/*5. *Mayo Clin Proc* 79: 1444-1448 (2004)
 - 21) 笹川嘉久、松山哲晃、佐々木史、高丸勇司、岩崎俊司、松原繁廣：常用量の trazodone によりセロトニン症候群を呈した躁うつ病の 1 例 脳萎縮・梗塞の関与. 精神医学 41: 727-732 (1999)
 - 22) 安田和幸、篠原学、碓氷章、塩江邦彦、本橋伸高：Paroxetine および lithium を投与中に尿路感染が契機となってセロトニン症候群を呈した難治性うつ病の 1 例. 精神科 7: 75-79 (2005)
 - 23) Mills KC: Serotonin syndrome. *Critical Care Clinics* 13: 763-783 (1997)
 - 24) Mann SC、Caroff SN、Keck Jr PE、Lazarus A. Serotonin syndrome. p.75-92. *Neuroleptic malignant syndrome and related conditions*. American Psychiatric Publishing、Inc. Washington、DC、2003
 - 25) O'Connell MT、Sarna GS、Curzon G: Evidence for postsynaptic mediation of the hypothermic effect of 5-HT_{1A} receptor activation. *Br J Pharmacol* 106: 603-609 (1992)
 - 26) Mazzola Pomietto P、Aulakh CS、Wozniak KM、Hill JL、Murphy DL: Evidence that 1-(2, 5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-amino-propane (DOI)-induced hyperthermia in rats is mediated by stimulation of 5-HT_{2A} receptor. *Psychopharmacol* 117: 193-199 (1995)
 - 27) Nisijima K、Nibuya M、Sugiyama H: Abnormal CSF monoamine metabolism in 5-HT syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 23: 528-531 (2003)
 - 28) Radomski JW、Dursun SM、Reveley MA、Kutcher SP: An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses* 55: 218-224 (2000)

- 29) Birmes P、Coppin D、Schmitt L、Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ* 168: 1439-1442、(2003)
- 30) Hegerl U、Bottlender R、Gallinat J、Kuss HJ、Ackenheil M、Mueller HJ: The serotonin syndrome scale: first results on validity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248: 96-103 (1998)
- 31) 兼田康宏、大森哲郎、Ulrich Hegerl: The serotonin syndrome scale 日本語版 (JSSS). *脳神経* 52: 507-510 (2000)
- 32) Caroff SN、Mann SC: Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 77: 185-202 (1993)
- 33) Graudins A、Stearman A、Chan B: Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med* 16: 615-619 (1998)
- 34) McDaniel WW: Serotonin syndrome: early management with cyproheptadine. *Ann Pharmacother* 35: 870-873 (2001)
- 35) Gillman PK: The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 13: 100-109 (1999)
- 36) John L、Perreault MM、Tao T、Blew PG: Serotonin syndrome associated with nefazodone and paroxetine. *Ann Emerg Med* 29: 287-289 (1997)
- 37) Jones D、Story DA: Serotonin syndrome and the anaesthetist. *Anaesth Intensive Care* 33: 181-187 (2005)
- 38) Kaufman KR、Levitt MJ、Schiltz JF、Sunderram J: Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome in the critical care setting: case analysis. *Ann Clin Psychiatry* 18: 201-204 (2006)
- 39) 西嶋康一、高野謙二、加藤敏: シプロヘプタジンとクロナゼパムの投与により改善したセロトニン症候群の1例. *精神医学* 44: 765-767 (2002)

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 12.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成19年度	セロトニン症候群	塩酸パロキセチン水和物	10
		塩酸セルトラリン	4
		マレイン酸フルボキサミン	2
		塩酸ペロスピロン水和物	1
		塩酸メチルフェニデート	1
		塩酸クロミプラミン	1
		塩酸ミアンセリン	1
		フルニトラゼパム	1
		塩酸イミプラミン	1
		塩酸トラゾドン	1
			合計
平成20年度	セロトニン症候群	塩酸パロキセチン水和物	15
		塩酸セルトラリン	7
		マレイン酸フルボキサミン	4
		塩酸チアプリド	1
		リネゾリド	1
		臭化水素酸デキストロメトルファン	1
		塩酸トラゾドン	1
		塩酸イミプラミン	1
		カルバマゼピン	1
		塩酸クロミプラミン	1
			合計

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ「添付文書情報」から検索することができます。[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。<http://www.pmda.go.jp/index.html>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.12.1 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記にMedDRAのPT (基本語) である「セロトニン症候群」を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) では、「セロトニン症候群」に相当するSMQは現時点では提供されていない。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term) セロトニン症候群	Serotonin syndrome