

## 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の鑑別が必要となるが、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 (selective serotonin reuptake inhibitors: SSRI) などのセロトニン(5-hydroxytryptamine: 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時や、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、セロトニン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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>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 (monoamine oxidases : 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<sup>3)</sup>、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 Sternbach<sup>4)</sup> 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、その使用量の増加とセロトニン症候群の発現増加が重なっていたため、セロトニン症候群への関心が高まった。最近の分子生物学的な内容の総説では、今後のうつ病の増加、個別化治療への世界的な流れから、患者個人の生物学的プロフィールに即した治療法の解析、発症機序の解明が進む可能性が示唆されている<sup>5)</sup>。

## ( 1 ) 副作用発現頻度

本症候群の発症率について、Isbister ら<sup>6)</sup>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。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(14%)であった。

一方、Ebert ら<sup>7)</sup>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200mg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<sup>8)</sup>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。ただし、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<sup>9)</sup>。

## (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<sup>10)</sup>。フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラムなどの SSRI、クロミプラミン、イミプラミン、アミトリプチリンなどの三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<sup>9)</sup>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 - キンソン病の治療に用いられる MAO 阻害薬と SSRI や三環系抗うつ薬との併用は避ける必要がある。また、検査等に用いられるメチレンブルーと MAO 阻害薬の併用がセロトニン症候群を引き起こす可能性についても報告<sup>11)</sup>されている。メチレンブルーは MAO 阻害薬のみならず、ベンラファキシンとの併用でのセロトニン症候群発症も報告<sup>12)</sup>されている。また単独でも誘因となる可能性も考えられる<sup>13)</sup>。

近年では SSRI のみならず、同様にセロトニン作動性の抗うつ薬であるセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin norepinephrine

reuptake inhibitors: SNRI) が惹起した、または一因となって発症したセロトニン症候群の報告もあり<sup>14)-17)</sup>、上記のベンラファキシンも SNRI の一つである。また、SNRI であるデュロキセチンに関しては、うつ病・うつ状態以外に糖尿病性神経障害、線維筋痛症、慢性腰痛症、変形性関節症に伴う疼痛に対する保険適応もあり、精神科医以外の処方医も注意を要する。また、うつ病治療における新薬であるボルチオキセチンについても、セロトニン症候群の誘因となることが危惧されている<sup>18)</sup>。

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、注意をする必要がある。

抗不安薬であるタンドスピロンはセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 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<sup>19)、20)</sup>も認められ、死亡例も報告されている<sup>21)</sup>。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<sup>22)</sup>。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、その服用が明らかでない状態で抗うつ薬が投与された場合は本症候群の発現のリスクが高まる。また、違法性麻薬に指定されているメチレンジオキシメタンフェタミン (3,4-methylenedioxyamphetamine : MDMA、通称エクスタシー) は神経終末からのセロトニン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<sup>23)</sup>。また、MRSA 感染症に使用されるリネゾリドと SSRI の併用でセロトニン症候群が発現したという報告も増加している<sup>24)-26)</sup>。リネゾリドは MAO 阻害薬の作用を

有するためと考えられ、うつ病患者の MRSA 感染症発症時には注意を要する。

### ( 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、知的障害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<sup>23)</sup>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 遺伝子の poor metabolizer ( 先天的に代謝酵素の活性がないか、あるいは極端に低い集団 )<sup>27)-29)</sup> 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<sup>30)、31)</sup>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。

危険因子は明らかではないが、( 2 ) に示したように各種身体疾患治療薬、検査薬などの影響があることから、未知の薬剤の影響を含めて、身体合併症を有するうつ病患者には格別の注意が必要と考えられる。

### ( 4 ) 臨床症状

セロトニン症候群の臨床症状は多彩で、Mills<sup>32)</sup>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 近くになる<sup>10)</sup>。予後を左右するのは発熱であり、40 以上の高熱が持続する場合は、横紋筋融解症、腎不全、播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation syndrome : 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。診断がされ治療された場合多くが後遺症なく回復するが、後遺症や死亡の頻度については大規模な調査がなく不明である。

## （ 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<sup>33)</sup>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セロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 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<sup>4)</sup>。確かにセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 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、すべての症状をセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の刺激のみで説明することはできない。たとえば、体温はセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の刺激では低下する<sup>34)</sup>。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、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体の刺激<sup>35)</sup>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<sup>36)</sup>によれば、例数は少ないがセロトニン症候群ではセロトニン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。そのほか、オピオイド受容体やグルタミン酸 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体などが関与を示唆する報告<sup>37)</sup>もある。

## 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 4 つの診断基準を挙げる。Sternbach の診断基準 (表 1)<sup>4)</sup>は、最初に提案されたこと、10 症状のうち少なくとも 3 つの症状を認められれば診断できるということから、広く用いられている。もう 1 つ汎用されているものに、オーストラリアの Hunter 地域における SSRI の過剰投与により生じたセロトニン症候群の分析に基づいた診断基準がある<sup>38)</sup> (図 1)。この診断基準は、ミオクローヌスや反射亢進を重要視したものであるが、そ

れらは必ずしも必須ではないという意見もある。

Radomski ら<sup>39)</sup>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 Birmes<sup>40)</sup>らにより改変、表 2)。ただし、この診断基準に従うと軽症の症例は見落とされる可能性がある。Hegerl ら<sup>41)、42)</sup>の診断基準（表 3）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

図 1 . Hunter Serotonin Toxicity Criteria

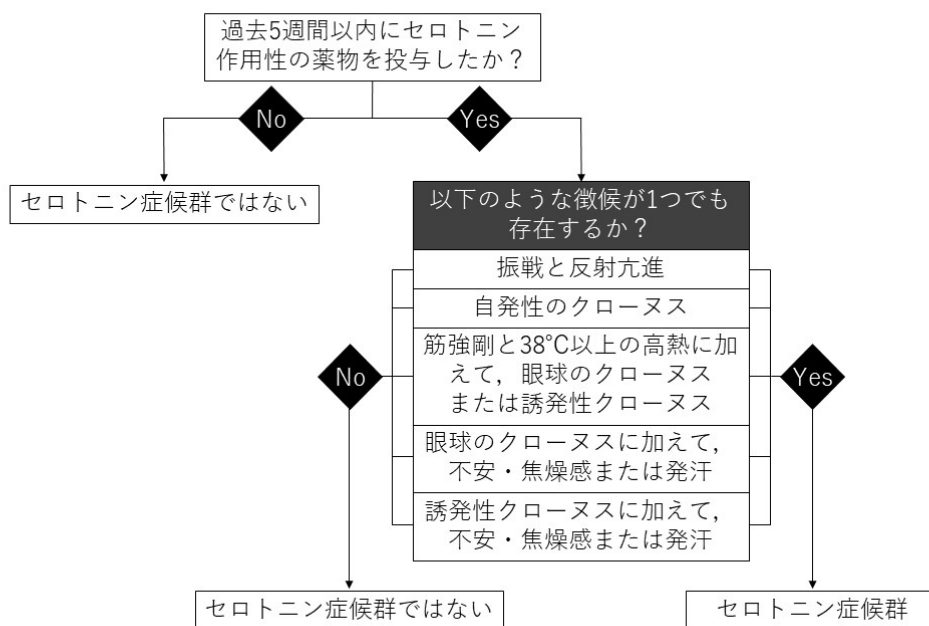




表 2 . Rudomski らの診断基準 (Birnes らにより改変)

- 
- 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 )
  - 1 軽度 : 37 - 37.9
  - 2 中等度: 38 - 38.9
  - 3 重度 : 39
- 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、抗うつ薬の中断症候群、アルコール離脱症候群、悪性高熱症などがあるが、最も問題となるのは悪性症候群との鑑

別である(表4)。Caroffら<sup>43)</sup>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<sup>32)</sup>。しかし、セロトニン症候群が重症化するにしたがい鑑別が困難となってくる。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。近年では、セロトニン症候群と悪性症候群が同時に発症した症例も報告<sup>44)</sup>されている。

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 時間以内に改善し、軽症例の多くは入院を必要としないといわれている。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、非特異的セロトニン 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 12 mg/日まで投与できるが、セロトニン症候群では 24 mg/日程度まで使用されている<sup>45)、46)</sup>。まずは、12 mg まで投与し、それから症状が持続すれば 2 時間おきに 2mg ずつ増量していく。

-blocker であるプロプラノロールはセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 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<sup>47)</sup>もあるが、否定的な意見<sup>48)、49)</sup>もあり意見の一致は見られていない。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<sup>50)</sup>も存在する。その作用機序としては、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 遮断作用を有するためだと推察されている。しかし、抗精神病薬はけいれん閾値を下げることもあるために注意が必要である。

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<sup>4)、22)</sup>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<sup>51)</sup>もあるが、それを否定する報告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<sup>52), 53)</sup>。

## 6 . 典型症例の概要<sup>54)</sup>

症例 40 歳代、女性。

既往歴：顔面神経麻痺。遺伝負因特記事項なし。

病前性格：神経質。

現病歴：X 1 年、顔面神経麻痺に罹患し治療を受けたが麻痺が残存し、不安感が出現していた。X 年 3 月、食欲低下および全身倦怠感が出現し、A 病院内科を受診した。上部消化管内視鏡、腹部 CT など異常なく、同年 4 月精神科紹介初診となった。初診時、上記症状に加えて、軽度の抑うつ気分および意欲低下も認め、軽症うつ病と診断し、薬物療法を開始した。スルピリド 100mg/日とクロチアゼパム 10 mg/日の処方、約 6 週間で寛解状態となり、外来通院を継続していた。同年 10 月中旬より、特に誘因なく、食欲低下、抑うつ気分、不眠が再び出現したためうつ病の再発と判断し、セルトラリン 50 mg/日を開始したが、症状改善しないため 11 月精神科に任意入院となった。

入院時現症：独歩入院。身なり礼節は保たれる。抑うつ気分、食欲低下、動悸、不眠、全身倦怠感を認める。希死念慮は否定。神経学的異常は認めなかった。

入院時検査所見：

ハミルトンうつ病評価尺度：19 点。

頭部 MRI：特記事項なし。

血液生化学検査：AST 75 IU/L、ALT 84 IU/L と、クロチアゼパムによる薬剤

性肝障害を認めた。他は異常なし。クロチアゼパム中止により肝機能は改善した。

入院後経過：不眠を強く訴えていたため、セルトラリン 50 mg/日にミアンセリン 10 mg/日を加え、入院治療を開始した。第 5 病日より抑うつ気分および不眠は改善傾向であったが、さらなる改善を目的として第 8 病日よりセルトラリン 100 mg/日に増量した。翌日より微熱が出現し、不眠が増悪した。そのためミアンセリン 20 mg/日に増量するも効果は乏しかった。第 12 病日「体が熱い、胸が苦しい、体が動かない」と訴え、焦燥感、動悸、37.4 の発熱を認め、床に寝そべりのたうちまわり錯乱状態となった。また四肢腱反射亢進および筋緊張も認めた。血液検査では白血球数、CRP、CK 値は正常であった。ジアゼパム 10 mg 静脈内投与を施行し、動悸、焦燥感、筋緊張は急速に改善した。臨床症状とセルトラリン 増量直後に生じた経過からセロトニン症候群と判断し、同日セルトラリンを中止し、ミアンセリン単剤で経過観察した。第 15 病日には発熱および腱反射亢進も軽快した。その後ミアンセリンを 30 mg/日に増量したが、抑うつ症状改善なく、第 25 病日頃より抑うつ気分および食欲低下は悪化し症状改善しないため、第 35 病日よりミルナシプランの追加投与を開始した。75 mg/日まで増量することで抑うつ症状は徐々に改善して、第 79 病日軽快退院となった。その後も外来通院しながら寛解状態を維持している。