

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/ $\mu$ l、赤血球数 408 万/ $\mu$ 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<sub>1A</sub> 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<sub>2A</sub> 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/>）

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/>）

## 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