

## 症 例 報 告

フルボキサミンとタンドスピロンによるセロトニン  
症候群により日本で初めて死亡した1例川野 貴久<sup>1)</sup>, 小菅 宇之<sup>2)</sup>, 高木 俊介<sup>2)</sup>, 下山 哲<sup>2)</sup>  
春成 伸之<sup>2)</sup>, 田原 良雄<sup>2)</sup>, 鈴木 範行<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 福井大学医学部附属病院救急部<sup>2)</sup> 横浜市立大学附属市民総合医療センター高度救命救急センター

原稿受付日 2010年11月12日, 原稿受領日 2011年6月27日

The first death case of serotonin syndrome in Japan induced  
by fluvoxamine and tandospironeTakahisa Kawano, Takayuki Kosuge, Shunsuke Takagi, Akira Shimoyama,  
Nobuyuki Harunari, Yoshio Tahara, Noriyuki Suzuki<sup>1)</sup> Department of Critical Care Medicine, University of Fukui Hospital<sup>2)</sup> Advanced Critical Care and Emergency Medical Center of Yokohama City University Medical Center

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2011 ; 24 : 305-310)

We experienced the first death case of the serotonin syndrome in Japan caused by fluvoxamine and tandospirone. A 15-year-old man was transported to our hospital for shock, muscle hypertonia and hyperthermia after cardiopulmonary arrest. His serum concentrations of fluvoxamine and tandospirone were 3,554 ng/mL and 698 ng/mL respectively after 24 hours from oral intake. He was dead in spite of intensive treatments.

The progress of the serotonin syndrome is usually rapid. So, it should be monitored appropriately a patient with serotonin syndrome. If he has hyperthermia, immediate paralysis should be induced. We should aware of the serotonin syndrome a case of overdose on a serotonergic agent.

**Key words** : serotonin syndrome, fluvoxamine, tandospirone

## はじめに

セロトニン症候群とは主にセロトニン作動薬の投与中に発現する疾患である。選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor ; SSRI) や monoamine oxidase (MAO) 阻害薬が原因となることが多いが、リネゾリド、フェンタニルなどでも発症することが知られている (Table 1)。アメリカでは臨床で使用されるセロトニン作動薬の種

類が増え、使用する頻度も高まっているため、セロトニン症候群の発症は増加傾向にある。American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System の報告では、2002年には46,244人の患者数で死亡例が93人(0.2%)であったが、2005年は48,279人の患者数、死亡例が118人(0.2%)となった<sup>1)2)</sup>。しかし、多くのセロトニン症候群が診断されておらず、正確な頻度、死亡率はわかっていない。わが国でもSSRIをはじめとした

Table 1 Medications that may contribute to serotonin syndrome

Amphetamines and derivatives	Antidepressants/mood stabilizers
3, 4-methylenedioxymethamphetamine Dextroamphetamine Methamphetamine Sibutramine	Buspirone Lithium Monoamine oxidase inhibitors Selective serotonin reuptake inhibitors Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors Serotonin 2A receptors blockers St. John's wort Tricyclic antidepressants
Analgesics	Antimigraine drugs
Cyclobenzaprine Fentanyl Meperidine Tramadol	Carbamazepine Ergot alkaloids Triptans Valproic acid
Antiemetics	Miscellaneous
Metoclopramide Ondansetron	Cocaine Dextromethorphan Linezolid L-tryptophan 5-hydroxytryptophan

Ables AZ, et al : Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. *Am Fam Physician* 2010 ; 81 : 1139-42.

セロトニン作動薬の使用量が増加しており、セロトニン症候群の発症頻度が高まると思われる。

わが国においてセロトニン症候群による死亡例の報告はなく、今回、われわれはセロトニン症候群により死亡した症例を経験したため、ここに報告する。

## I 症 例

**患 者**：15歳，男性。

**主 訴**：意識障害。

**現病歴**：12歳時より社会不安障害と診断され、2009年よりフルボキサミン(SSRI) 15 mg/day, タンドスピロン(セロトニン作動性抗不安薬) 60 mg/day を服用していた。

2010年某日15時頃、患者が精神的に不安定であったため、母親が高校から患者を連れて自宅に戻り、そのまま患者を残して外出した。16時に母親が帰宅したところ、意識消失して倒れている患者を発見した。フルボキサミン(5 mg) 120錠、タンドスピロン(10 mg) 142錠の薬包が確認された。おそらく15時過ぎにこれだけを服用したことが推定された。そのまま患者を寝かしておいたが、21時頃患者の刺激に対する反応がみられなくなった。この

ため、家族が119番通報して、患者は二次救急病院へ搬送された。

二次救急病院に搬送時の現症はJapan coma scale (JCS) III-300, 血圧 104/60 mmHg, 心拍 120/min であり、体温は測定されていなかった。意識障害を認める以外は筋の硬直やミオクローヌスなどの所見は認められなかった。血液生化学所見では白血球上昇のみで大きな異常所見はなく、呼吸・循環が落ち着いているため、経過観察目的に入院した。入院翌日、午前3時頃、突然、痙攣を起こし心肺停止となった。それまでにクローヌスなどは確認されていなかった。心肺蘇生を行い、自己心拍再開となった。血液生化学所見は炎症所見、軽度肝機能障害を認める以外、異常所見は認めなかった〔自己心拍再開時のバイタルサイン(体温含む)、身体所見、自己心拍再開までの時間は前医での記録はなし〕。10時頃カテコラミン使用下でも循環の維持が困難となったため、当救命救急センターに転院となった。

**当院での初療時現症**：当院搬送時には Glasgow coma scale (GCS) で E1VTM1 と意識障害を認め、経口気管挿管下に人工呼吸が行われていた。瞳孔所見は右 4 mm, 左 4 mm で両側対光反射陰性であっ

Table 2 Laboratory test

	6 hours after oral intake	12 hours after oral intake (post CPA)	19 hours after oral intake		6 hours after oral intake	12 hours after oral intake (post CPA)	19 hours after oral intake
WBC (/μL)	15,510	17,030	17,890	γ-GTP (U/L)	31	27	43
Hb (g/dL)	17.1	15.5	17.3	Amy (IU/L)	46	229	2,273
Ht (g/dL)	49.9	50.8	51.2	T-bil (mg/dL)	0.8	0.8	0.9
Plt (×10 <sup>4</sup> /μL)	23.6	21.2	10.9	CK (IU/L)	81	166	23,200
PT-INR	-	-	>5.00	CK-MB (IU/L)			74
APTT	-	-	>100	BUN (mg/dL)	10	10.2	35.8
TP (g/dL)	8.1	7.1	6.7	Cr (mg/dL)	0.85	1.16	3.87
Alb (g/dL)	5.4	4.5	4.3	Na (mEq/L)	141	149	151
AST (U/L)	27	148	1,183	K (mEq/L)	4.3	5	8
ALT (U/L)	30	188	1,250	Cl (mEq/L)	103	102	105
LDH (IU/L)	386	573	4,350	Ca (mg/dL)			9.6
ALP (IU/L)		213	304	CRP (mg/dL)	0.1	0.2	0.3

[Blood gas analysis]

pH 7.045, PaCO<sub>2</sub> 54.3 mmHg, PaO<sub>2</sub> 577.7 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 12.7 mEq/L, BE -16.6 mEq/L

た。血圧はカテコラミン投与下で 50/30 mmHg, 脈拍は 100/min であった。体温は膀胱温 40.0℃ で四肢の末梢は温かく, 全身の発汗と筋硬直は著明であった。また口腔内から持続性の出血を認めた。

検査所見は血液ガス分析および血液生化学検査では代謝性アシドーシス, 炎症反応の上昇, disseminated intravascular coagulation (DIC), 横紋筋融解, 急性腎不全を認めた (Table 2)。心電図, 胸部腹部超音波検査を行ったが, ショックの原因となる異常所見は認めなかった。頭部 CT では皮髄境界が不明瞭であり, 脳浮腫が疑われた。

初療室で循環の維持が困難であると判断し, percutaneous cardiopulmonary support (PCPS) を施行した。心停止後症候群に対し, 体表冷却装置を用い体温コントロールを行った。

ICU では初療室からの PCPS, 人工呼吸管理, 体表冷却装置を継続した。腸内に残存する薬物を除去するため, 胃管からソルビトール, 活性炭を投与し, 悪性症候群を疑い, ダントロレン投与を行った。さらに輸血, continuous hemodiafiltration (CHDF) を施行した。しかし, ショックから回復できないまま, 過量服用から 27 時間後に死亡した。

**薬物分析** : 薬物の血中濃度測定をフルボキサミンは明治製菓株式会社, タンドスピロンは大日本住友

製菓株式会社に依頼した。フルボキサミンは液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析法で測定し, 内服 24 時間後 3,554 ng/mL, 内服 27 時間後 2,991 ng/mL であった。タンドスピロンはガスクロマトグラフィー法で測定し, 内服 24 時間後 698 ng/mL, 内服 27 時間後 558 ng/mL であった。これらの結果は後日判明した。

## II 考 察

セロトニン症候群はセロトニン過剰状態になるため, 精神状態, 自律神経系, 神経筋に異常をきたす。初期にはアカシジア, 振戦, 精神状態の変化, 興奮, 下痢, 頻脈などの症状を発症し, 重症例では筋の硬直による高体温の結果, 横紋筋融解症, DIC を起こし, 多臓器不全に至り死亡する。

セロトニン症候群は SSRI 大量服用患者で 14% 起こると報告されているが, 多くの医療従事者に周知されていない<sup>3)</sup>。イギリスのネファドゾン内服患者で 1 カ月当たり 1,000 人中 0.4 人の患者がセロトニン症候群の診断基準を満たすが, 外来診療医の 85% はセロトニン症候群の発症を疑わなかったという報告がある<sup>4)</sup>。われわれも同様にセロトニン症候群を周知しておらず, 当センターに今回の患者が搬送されてきたときには悪性症候群を疑い治療を進めた。

**Table 3 Revised diagnostic criteria for serotonin syndrome**

1. Addition of a serotonergic agent to an already established treatment (or increase in dosage) and manifestation of at least 4 major symptoms or 3 major symptoms plus 2 minor ones

Mental (cognitive and behavioural) symptoms

Major symptoms : confusion, elevated mood, coma or semicoma

Minor symptoms : agitation and nervousness, insomnia

Autonomic symptoms

Major symptoms : fever, hyperhidrosis

Minor symptoms : tachycardia, tachypnea and dyspnea, diarrhea, low or high blood pressure

Neurological symptoms

Major symptoms : myoclonus, tremors, chills, rigidity, hyperreflexia

Minor symptoms : impaired co-ordination, mydriasis, akathisia

2. These symptoms must not correspond to a psychiatric disorder, or its aggravation, that occurred before the patient took the serotonergic agent
3. Infectious, metabolic, endocrine or toxic causes must be excluded
4. A neuroleptic treatment must not have been introduced, nor its dose increased, before the symptoms appeared

(Radomski JW, et al : An exploratory approach to the serotonin syndrome : An update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses* 2000 ; 55 : 218-24)

セロトニン症候群は悪性症候群に比べ、急速に症状が進行することが特徴であり、セロトニン症候群はセロトニン作動薬の内服から60%の症例では6時間で発症する<sup>5)</sup>。今回の症例では内服19時間後、当院に搬送されてきた状態で、血圧低下、高体温、DICであり、セロトニン症候群として最重症であった。わが国においてSSRIなどセロトニン刺激薬が広く臨床で用いられている状況を見ると、今後一定の確率でセロトニン症候群が発症する可能性があり、今回の症例のように急激に症状が進行する重症例への対応が遅れることが推測される。まだセロトニン症候群は多くの医療者に周知されていないが、症状が急激に進行するため注意を促す必要があると思われる。

今回の症例は前医で痙攣発作後、心肺停止に至っている。原因として3つ考えられる。①セロトニン症候群による横紋筋融解症で高カリウム血症を起こした、②フルボキサミン大量服薬によりQT延長症候群を起こした、③痙攣重積のため呼吸停止を起こし低酸素血症になった。まず①は前医の心肺停止からの蘇生後の血液生化学所見ではCK 166 IU/Lであり否定的である。②はフルボキサミン大量服薬患者のQTc>440 msecは24%、QTc>500 msecは

6%でみられたという報告<sup>3)</sup>がある。③痙攣はフルボキサミンの大量服薬時に認められる。前医で心肺停止になる前後の記録がないため確定はできないが、今回の症例はQT延長症候群による不整脈または、痙攣重積による呼吸停止により心肺停止したと考えられた。

今回の症例は、当初、薬物大量服薬の既往、高度な発熱と筋硬直より、われわれは悪性症候群であると診断し治療を行った。後にフルボキサミン、タンドスピロンを大量服薬した病歴より、患者死亡後、セロトニン症候群であることが判明した。セロトニン症候群にはさまざまな診断基準が提唱されている。今回はRadomskiらのセロトニン症候群の診断基準(Table 3)を用いた。この診断基準は他の診断基準と比較し、症状が急速に進行する重症例で有効であるといわれている。鑑別疾患として悪性症候群がある。今回の内服した薬剤はセロトニン作動薬であるが、タンドスピロンは軽微なドパミン遮断作用も有する。今回の症例は筋硬直が著明であったため、セロトニン症候群に特徴的なクローヌスや腱反射亢進は確認できなかった。他の身体所見においても、心肺停止蘇生後、脳浮腫、カテコラミン使用下などの条件が重なり瞳孔所見、腸音の所見などの評価が



できなかった。このため、鑑別は困難であり、急速に症状が進行したためセロトニン症候群であると考えた。一般的にセロトニン症候群は筋硬直が著明になってしまうと診断が困難になるといわれている<sup>6)</sup>。

今回、薬剤の血中濃度を測定し、内服24時間後で血中濃度はフルボキサミン3,554 ng/mL、タンドスピロン698 ng/mLであった。文献で検索し得た最高血中濃度は病院到着前に心肺停止した症例でフルボキサミン26 ng/mL<sup>7)</sup>であることを考えると、非常に血中濃度が高かったと考えられた。セロトニン症候群で血中濃度を測定した報告が少なく、原因薬剤の血中濃度と発症率について相関関係が指摘されていないが、これはセロトニン症候群であったことを示す1つの所見と考えている。

治療は原因薬物の中止、呼吸・循環のサポート、セロトニン拮抗薬の投与(シプロヘプタジン)、ベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパムなど)投与などがあるが、救命のためには高体温をコントロールすることが重要であり、筋弛緩薬の投与が推奨されている<sup>8)9)</sup>。セロトニン作動性神経は中枢神経では正中縫線核、橋と延髄に存在し、橋と延髄で筋緊張の調整を行っている<sup>10)</sup>。セロトニン症候群では高体温は筋緊張の亢進により起こり、視床下部で体温中枢のセットポイントが変化したのではないため、解熱鎮痛薬の投与は無効である。重症例では筋緊張が深部体温を致死的な41.1℃以上に上昇させるため、代謝性アシドーシス、肝酵素、クレアチニンの上昇、痙攣、横紋筋融解症、急性腎不全、DICを起こす<sup>8)</sup>。高度の筋緊張の亢進に対しては筋弛緩薬を投与し、体温をコントロールすることが推奨されている。高体温を伴う重症なセロトニン症候群で、筋弛緩薬を用いた体温コントロールにより救命された症例も報告されている<sup>9)</sup>。

今回の症例のように、重症例では筋硬直が著明になるためセロトニン症候群に特徴的なミオクローヌスや反射が確認できず、悪性症候群とセロトニン症候群の鑑別に苦慮することがある。しかし、セロトニン症候群では症状の急速な進行を示すため、診断が確定する前より、ベンゾジアゼピンによる鎮静、呼吸・循環のサポート、高体温を伴うような症例で

は筋弛緩薬の投与を行うことが推奨されている。診断が確定するまでは、シプロヘプタジン、プロプラノロール、プロモクリプチン、ダントロレンなどの投与は症状を悪化、もしくは診断が困難になってしまうため投与を行わない。今回、われわれは悪性症候群を疑っていたため、ダントロレンを投与したが、ダントロレンはセロトニン症候群で急激に体温を上昇させたという症例報告がある<sup>8)</sup>。当初の目的は心停止後症候群に対して行ったが、体表冷却装置装着により4時間で膀胱温を34℃まで下げることができた。しかし、前医から診断が確定する前でも高体温に対し筋弛緩薬を投与していれば、救命の可能性が上がったと考えられた。

### III 結 論

今回、われわれは重症なセロトニン症候群による死亡例を経験した。セロトニン症候群はあまり多くの医療者に周知されていない。SSRI大量服薬の患者は致死的なセロトニン症候群や不整脈が起こる可能性があり、セロトニン症候群は急激な症状の進行を示すことがあるため、適切なモニタリングが必要である。また高体温時にはセロトニン症候群と診断される前より筋弛緩薬による体温コントロールを行い、適切な高度医療機関に転院させる必要がある。今回の症例はセロトニン症候群が広く周知されていないため、診断、治療が困難であったと考えられた。

### 【文 献】

- 1) Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al : 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2003 ; 21 : 353-421.
- 2) Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, et al : 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol (Phila)* 2006 ; 44 : 803-932.
- 3) Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, et al : Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004 ; 42 : 277-85.
- 4) Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD : Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 1999 ; 49 : 871-4.
- 5) Mason PJ, Morris VA, Balczek TJ : Serotonin syndrome : Presentation of 2 cases and review of the litera-

- ture. *Medicine (Baltimore)* 2000 ; 79 : 201-9.
- 6) Whyte IM, Dawson AH : Redefining the serotonin syndrome. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002 ; 40 : 668-9.
  - 7) Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Caravati EM, et al : 1998 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 1999 ; 17 : 435-87.
  - 8) Boyer EW, Shannon M : The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1112-20.
  - 9) Zonneveld AM, Hagens M, Voermans NC, et al : Life-threatening serotonin syndrome following a single dose of a serotonin reuptake inhibitor during maintenance therapy with a monoamine oxidase inhibitor. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006 ; 150 : 1081-4.
  - 10) Saper CB : Brainstem modulation of sensation, movement, and consciousness. In : Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of Neural Science*. 4th ed, McGraw-Hill, New York, 2000, p896.

### 要旨

今回われわれは15歳、男性がフルボキサミン(SSRI)、タンドスピロン(セロトニン作動性抗不安薬)を大量服薬しセロトニン症候群を発症し死亡に至ったわが国で初めての症例を経験した。高体温による横紋筋融解症、DICをきたし死亡した。内服24時間後の血中濃度はフルボキサミン3,554 ng/mL、タンドスピロン698 ng/mLであった。

セロトニン症候群は急激な症状の進行を示すことがあるため、適切なモニタリングが必要である。また高体温時には筋弛緩薬による体温コントロールを迅速に行う。セロトニン作動薬過量服薬患者では、セロトニン症候群を疑う必要があると考えられた。