

セロトニン症候群 (Review Article) NEJM, March 17, 2005

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2023.7

付(ついたり):セロトニン症候群の経験、Libby Zion の誤診ケース、悪性過高熱の経験
并(あわせたり):星の王子様、夜間飛行、天空の城ラピュタ、photoreading 能力、
陸軍中野学校、花岡青洲の麻酔薬抗コリン剤

著者

•Edward W. Boyer, M.D., Ph.D.

Division of Medical Toxicology, Department of Emergency Medicine, University of
Massachusetts, Worcester

•Michael Shannon, M.D., M.P.H.

The Program in Medical Toxicology, Division of Emergency Medicine, Children's
Hospital, Boston

最近、セロトニン症候群らしい症例を2例、当西伊豆健育会病院で経験しました。
小生、この辺のセロトニン症候群とか悪性症候群がどうも今までよくわかりませんでした。
そう言えば以前、NEJM の総説に「セロトニン症候群」の総説があったなあと探したところ
この NEJM, March 17, 2005 のセロトニン症候群 (Review Article) にたどり着きました。

一読して驚いたのはこの疾患は SSRI (selective serotonin uptake inhibitor) 等の
なんと単回投与でも起こり得るのであり、死亡にも至り、決して稀な疾患ではないのに
医師の 85% はこの疾患を知らない。知らない疾患は診断できないから疫学もわからない
と言うのにはギョッとしました。小生、間違いなく今まで見過ごしてきたことを確信しました。

Google で「serotonin syndrome」で画像検索すると本日の NEJM 総説の不気味な絵が
必ず出てきます。このセロトニン症候群の絵は、四肢を震わせながら目を見開き散瞳、顔は
発汗して譫妄状態 (agitation) です。上肢よりも特に下肢で反射亢進、clonus があり、
しばしば高血圧、頻脈で腹音がし、下痢のこともあります。
この絵は是非、目に焼き付けておくべきだと思います。この絵で症状を覚えておきましょう。

セロトニン症候群はセロトニン過剰状態です。うつ病はセロトニン、ノルエピネフリン低下状態なのでセロトニンを増やす
SSRI、SNRI 等を使用します。だからセロトニン症候群はこれらの過剰投与で起こりますが
単回投与でもあり得ます。治療はこれら薬剤の中止とペリアクチン (第 1 世代抗 H1) による
セロトニン拮抗、セルシンによる譫妄抑制、そして輸液、高熱には冷却などです。ダントロレン不可です。

一方、悪性症候群はパーキンソンに似た、ドパミンの低下状態です。統合失調と双極性障害は
ドパミンとグルタミン過剰状態でその治療は、定型・非定型抗精神病薬つまりドパミン D2 拮抗薬に
よりドパミンを減少させます。悪性症候群はドパミンの減少し過ぎでパーキンソンが悪化した
ような症状です。悪性症候群はドパミンが減った状態、即ちドパミン D2 拮抗薬過剰投与か、
抗パーキンソン薬中断で起こります。ですから悪性症候群の治療はドパミン D2 拮抗薬中止か
抗パ剤再開、筋強剛にはダントロレンです。

セロトニン症候群 (Review Article) NEJM, March 17, 2005 最重要点は下記 9 点です。

- ① セロトニン症候群は SSRI, SNRI 単回投与でも発生。ペリアクチンで拮抗, セルシンで鎮静, 冷却を。
- ② うつに MAO 拮抗薬 + 合成麻薬投与でセロトニン症候群、死亡の 18 歳 Libby Zion のケース。
- ③ 医師の 85% はセロトニン症候群を知らない。SSRI 過剰内服の 14-16% で発症する。
- ④ うつ病はセロトニン、ノルエピネフリン低下。治療は SSRI, SNRI, NaSSA, S-RIM でこれらを増やす。
- ⑤ セロトニン症候群はセロトニン作動薬歴と振戦、腱反射亢進、clonus, 眼球 clonus, $>38^{\circ}\text{C}$, 譫妄, 発汗。
- ⑥ セロトニン \uparrow は抗鬱薬, MAOI, 麻薬, プリンペラン, イグラン, テパケン, メジコン, サイボックス, ノービア, 高麗人参。
- ⑦ 統合失調, 双極性はドパミン, グルタミン酸過剰。非定型抗精神薬 SDA, MARTA, DPA 等で減らす。
- ⑧ 悪性症候群は抗精神薬過剰か抗パ薬中断でドパミン \downarrow 。薬中止か抗パ薬開始、ダントロン。
- ⑨ 悪性症候群は緩徐進行、運動緩慢、固縮、発熱。反射亢進なし、瞳孔正常、GI 症状無し。

1. セロトニン症候群は SSRI, SNRI 単回投与でも発生。ペリアクチンで拮抗, セルシンで鎮静, 冷却を。

当院で経験したセロトニン症候群は 32 歳男性、80 kg 以上の方でした。

コロナに感染し脱水気味でした。母親が自分の腰痛で処方されたデュロキセチン (サインバルタ, SNRI) を痛み止めとして男性にあげ 1 カプセル内服、譫妄状態となり 9PM 過ぎに来院しました。

意識はありますが「手が痛い、足が痛い、寒い、膝が熱い、アーナンナン・・・」と意味不明な言動があり意思疎通できず手足をばたつかせています。

BP129/66, P100, R28, T38.4, SO_2 は体動で測定できません。

なんとかルートを確保し当直医がラクテック 1L を点滴しながらセレネース (haloperidol, 定型的抗精神病薬)、アタラックス P (hydroxyzine, H1 受容体拮抗薬) を投与しました。更にセルシン (diazepam, benzodiazepine) を投与したところ呼吸が抑制され酸素飽和度 70% に低下し BVM (bag valve mask) で換気し回復しました。1L の点滴が終わるところから次第に静かになり普通に会話できるようになり歩行も可能となり 0 時過ぎに帰宅しました。

この総説を読んだところ アタラックス P (第 1 世代 H1 拮抗薬) とセルシン投与は誠に正解であったことがわかりました。

ヒスタミン受容体は H1 がアレルギー反応、H2 は胃酸分泌です。H1 拮抗薬には古い第 1 世代 (ペリアクチン、アタラックス、レスタミン、タベジール、ポララミン、ペリアクチン) と新しい第 2 世代 (ザジテン、アゼプチン、セスラン、アレグラ、アレジオン、エバステル、ジルテック、サイザル、タリオン) があります。

第 1 世代抗ヒスタミン薬は副作用が多く、脳関門を通過し鎮静作用、また抗コリン作用で口腔内乾燥・尿閉、抗セロトニン作用で制吐・食欲増加があります。すなわちセロトニン受容体にも拮抗するのです！ 一方、第 2 世代抗ヒスタミン薬は脳関門を通過せず副作用が少ないのです。だから逆に セロトニン症候群には第 2 世代でなく第 1 世代抗ヒスタミン薬を使用しなければなりません。

鶴田浩二の「傷だらけの人生」(古い!)の冒頭は「古い奴だと思いでしょが・・・」
ですが、セロニン症候群と戦うには古い奴(第1世代 H1 拮抗薬)でなければ困るのです。
新しい奴(第2世代 H1 拮抗薬)では役にたちません。そう言えば戦前、30歳以上は老兵と
呼ばれたそうです。

ただしこの総説では同じ第1世代 H1 受容体拮抗薬でもアタラックスではなくペリアクチン
(cyproheptadine 4mg/錠)がセロニン症候群に推奨されています。ペリアクチンを24時間で
12-32 mg(3-8錠)投与でセロニン受容体の85-95%に結合して拮抗すると言うのです。
セロニン症候群治療のペリアクチンは鎮静を起こしますがこれは治療のゴールでもあり使用を
ためらってはならないとのことです。ペリアクチンは初期量12 mg(3錠)、症状持続するなら
2時間毎2 mg(0.5錠)投与、維持量は8 mg(2錠)を6時間毎です。
錠剤しかなければ粉碎してNGチューブから入れよとのことです。
なおペリアクチンシロップは0.4 mg/mlですので4mg/錠はシロップ10mlに相当します。
この方が使い勝手がいいかもしれません。

ペリアクチンなんて小生、今まで小児の風邪でしか出したことがありません。
当院には小児用のシロップ製剤しかないので錠剤も採用することにしました。
こんな月並みな薬が救急のセロニン症候群の必須薬なんて思いもよりませんでした。

セロニン症候群の治療は原因薬剤の中止と5-HT_{2A}(5-hydroxytryptamine,セロニンのこと)
拮抗薬投与(ペリアクチン)、自律神経攪乱の安定化、高熱のコントロールで、多くは治療開始
24時間以内に改善します。しかし半減期の長い薬剤の場合には遷延します。
輸液とバイタルサイン補正などの支持療法(supportive therapy)を行ないます。

軽症患者では支持療法と benzodiazepines (セルシン等)を使用します。セロニン症候群の
譫妄に対しては急性アルコール中毒と同様に diazepam(セルシン)を投与するのです。
譫妄コントロールに benzodiazepines (セルシン)は必須です。BZDは動物モデルで生存率と
交感神経興奮(hyperadrenergic)状態を改善します。物理的抑制は直ちに化学的抑制に
変更します。
欧米では物理的抑制は犯罪なのです!詳しくは下記 the Lancet 総説「老人の低栄養」
[conference_2023_12.pdf \(nishizu.gr.jp\)](https://www.nishizu.gr.jp/conference_2023_12.pdf) の6章をご覧ください。

中等症以上の患者では心臓、肺、体温異常を積極的に補正、5-HT_{2A}(セロニン)拮抗薬のペリアクチン
を使用します。重症では高熱(>41.1度)となり冷却、鎮静、筋弛緩、挿管を行います。

chlorpromazine(ウインタシ、コントミン)は時代遅れの薬剤ですが重症例では使わざるを得ないかも
しれません。当院の例では使いました。ただし chlorpromazine は起立性低血圧や高熱を
起こすことがあります。しかしセロニン症候群の患者は高血圧で歩行不能のことが多いので
起立性低血圧はあまり問題にならないかもしれません。

Chlorpromazine は低血圧や悪性症候群(neuroleptic malignant syndrome)を悪化させ
ますので鑑別に注意です。

5HT_{2A}拮抗薬の非定型抗精神病薬の olanzapine(ジプレキサ、MARTA)10 mg舌下投与することもあります。

propranolol(インデラル, β 拮抗薬)、bromocriptine(パーロデル)、dantrolene(ダントリウム)は推奨できません。Propranolol は自律神経不安定な患者で低血圧、ショックを起こしかねません。また頻脈を阻害するため治療効果の持続がわからなくなります。

Bromocriptine はドパミン作動薬でありセロニン症候群を惹起することがあります。

セロニン症候群患者に bromocriptine と dantrolene を投与して死亡した例があります。

Dantrolene は動物モデルでセロニン症候群に無効でした。

まとめますとセロニン症候群は SSRI,SNRI 単回投与でも発生し得ます。ペリアクチンでセロニン受容体に拮抗、セルシンで鎮静、高熱には体の冷却を行います。ダントロレンは使用不可です。

2. うつに MAO 拮抗薬 + 合成麻薬投与でセロニン症候群、死亡の 18 歳 Libby Zion のケース。

この総説にセロニン症候群が診断できず死亡した 18 歳女性 Libby Zion のケースが紹介されており調べてみました。米国では大変有名な症例のようです。下記の論文です。

[The Libby Zion Case | NEJM](#)

The Libby Zion case, NEJM March 24, 1988

うつに対して phenelzine(MAOI, monoamine oxidase inhibitor:セロニン濃度増やす)が投与されていた女性に meperidine (合成麻薬、セロニン濃度増やす) 投与でセロニン症候群が起こったのです。この事件によりこの二つの薬の組み合わせは有名になりました。ドパミン神経のシナプスで、ドパミンは伝達を行ないますが、神経節前細胞で monoamine oxidase(MAO)により分解されます。この MAO 酵素を阻害してシナプスでドパミン(動機、報酬、陽気さ)を増やすのが MAOI(MAO 阻害薬)です。

MAOI(MAO 阻害薬)は抗うつ薬として昔使われました。なお国内では MAOI は現在うつには使いませんがパーキンソンで使われます。selegiline(エフピー)、rasagiline(アジレクト)、safinamide(エクファイナ)です。MAOI は特に meperidine,dextromethorphan(メジコン !!!), SSRI,MDMA と併用すると重症セロニン症候群を起こし得ます。

なお MAOI を内服している時、チラミン(tyramine:カテコラミンを放出する)を含む食物(チーズ、チョコレート、バナナ、ビール、赤ワイン、キムチ、漬物、味噌汁、サウワークラウト)を摂ると高血圧を起こします。チーズの中でも古いチーズ(チェダー、パルメザン、カマンベール)で起こしやっかいな薬ではあります。

そう言えば小生、家内と新婚旅行でトルコへ行く前夜、京王プラザで奮発してワインとカマンベールチーズ、ブルーチーズを食べたら夫婦で下痢になりました。わーん。

そう言えば知り合いの米国人の ALT (assistant language teacher) の友人がゲーリーと言う名前だったのですが、日本語で名前を書く時は「下痢」と書いているとか言っていました。

なおドパミン分解には MAOI 以外に COMT(catechol-O-methyl transferase)酵素を介する経路もあります。パーキンソンで使う COMT 阻害薬は entecapone(コムタン、変な名前!) や ipicapone(オンジエンテイス)です。

Libby Zion は 1984 年 1 月、うつ状態に対し phenelzine (MAO 拮抗薬、セロニン増加する) を処方されていました。更に imipramine(トフラニール、三環系抗うつ薬、セロニン増加する), flurazepam(ダルメート、BZD), diazepam(セルシン、BZD), tetracycline も処方されました。2 月に抜歯し歯科医に oxycodone (麻薬、セロニン増加する), erythromycin (抗菌薬), chlorpheniramine(抗ヒスタミン)を投与されました。

3 月 4 日 23 時 30 分、41°C の発熱でニューヨーク病院救急室を受診しました。2 年目研修医が診察しましたが、Libby は当日調子が悪く phenelzine、erythromycin は内服しておらず普段、マリファナは吸っているけどコカインは使用していないと答えました。カナダからの ALT に聞いたのですがカナダではマリファナは合法です。研修医は imipramine, flurazepam, diazepam, tetracycline が処方されていることには気が付きませんでした。

身体所見では彼女はもがいて (writhing) おり体温 39.7°C、右鼓膜発赤、右大腿に点状出血、WBC18,000、胸部X線正常。研修医は上級医と相談して 2AM 「ウイルス感染とヒステリー様症状」の診断で入院させました。譫妄と震えに対しては phenelzine (MAO 阻害剤)を中止し、3:30AM に meperidine(合成麻薬)25 mg (セロニン増加する)を筋注しました。4AM 頃から譫妄は更に悪化、ベッド周囲を叩きまわっていました。研修医は彼女を抑制し haloperidol(定型的抗精神病薬、ウインタミン、コントミン)1 mg と acetaminophen を投与。腋窩体温 42°C となり冷却を開始しましたが 6:30AM 心停止、死亡しました。

処置の正解はペリアクチンとセルシン投与だったのでしょうか。

この Libby Zion のケースは裁判になりましたが、誤診を問われたのではなく研修医を 18 時間以上働かせたことが問題となり研修医の働き方改革につながったのです。
裁判官は医学教育システムの是正と、救急室では最低 3 年以上の救急教育を受けた医師を配置することを求めました。

そう言えば 20 年ほど前は、小生、医師がいなくて毎月 10 日当直、年末年始はほぼ 4 日間連続当直をやったことがありました。最終日は放心状態でした。

まとめますと、うつに MAO 拮抗薬(phenelzine) + 合成麻薬(meperidine) 投与によるセロニン症候群で死亡した 18 歳 Libby Zion のケースは米国の研修医の過剰労働改善につながりました。特に MAOI + 麻薬/SSRI/メジコンの組み合わせは要注意です。

3. 医師の 85%はセロトニン症候群を知らない。SSRI 過剰内服の 14-16%で発症する。

なんと医師の 85%はセロトニン症候群を知らないので疫学的評価が難しいのだそうです。セロトニン症候群は決して稀でなく全年齢で起こります。しかし医師は知らない疾患は診断できません。実に SSRI(selective serotonin reuptake inhibitor)過剰内服の 14-16%でセロトニン症候群が見られると言うのです。SSRI 投与されて ER に来た 26,733 人の内、7,349 人が中毒、93 人が死亡しました。

セロトニン症候群の 3 徴は神経筋異常(neuromuscular abnormalities)、自律神経活性化(autonomic hyperactivity)、精神状態変化(mental status changes)ですがこの 3 つがそろうとは限りません。軽症では振戦、下痢程度で容易に見逃され、原因となった薬剤を更に増量されたりセロトニン作動薬を追加されて劇的に悪化します。中等症では譫妄、筋固縮(neuromuscular rigidity)、重症では高熱を起こします。

見逃される理由の第 1 は、その多様な症状(protean manifestations)にあります。振戦、下痢、高血圧と薬剤が結びつきません。不安(anxiety)や静座不能(akathisia、正座ではない)を意識変容に帰してしまいます。第 2 に診断クライテリアを厳格に適用すると軽症例を見逃します。第 3 にセロトニン症候群は決して稀ではありませんが医師は知らない疾患は診断できないのです。

まとめますと医師の 85%はセロトニン症候群を知りません。SSRI 過剰内服の 14-16%で発症します。

4. うつ病はセロトニン、ノルエピネフリン低下。治療は SSRI,SNRI,NaSSA,S-RIM でこれらを増やす。

セロトニン症候群は精神病の病態生理と薬剤の作用機序が解らないと全く理解できません。大雑把に言うと、うつ病はセロトニン、ノルエピネフリンの低下です。だから、うつ治療にはこれを増やします。SSRI は selective serotonin reuptake inhibitor です。神経シナプスの伝達物質セロトニンを SDG (sustainable developmental goal) よろしく再利用のため節前細胞に再取り込みするのですが、SSRI はこれを阻害してシナプス間隙のセロトニンを増やすのです。一方 SNRI は serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor で、同様にセロトニンとノルエピネフリンをシナプスで増やします。

セロトニンは、癒しと精神安定に働き、ノルアドレナリンは集中、やる気に関わります。セロトニンは中脳、橋部、延髄にある縫線核(nucleus raphe)で合成され ノルアドレナリンやアセチルコリン系と協同して特に覚醒に関与するようです。

縫線核の頭側は覚醒、情動行動(affective behavior)、食物摂取、体温コントロール、片頭痛、嘔吐、性行動に関連し、縫線核の尾側(橋下部、延髄)は痛覚(nociception)、筋緊張(motor tone)に関連します。

なお末梢ではセロトニンは血管緊張や胃腸運動に関連します。腸にセロトニン受容体があり(ちっとも知らなかった)胃腸でセロトニンに関与する薬剤にはセレキノン(trimetoprim, セロトニンの

5-HT₃ 受容体阻害薬でセロトニンの放出による腸管運動を抑えて腹痛や下痢を改善)やガスモチン (モサプリド:5-HT₄ 受容体刺激による消化管運動改善薬)があります。

うつ病はセロトニンとノルエピネフリンが低下するのでその治療はこれを SSRI,SNRI,NaSSA,S-RIM
などで増やしてあげればよいわけです。なお脳内伝達物質のほとんどが興奮性ニューロンで、
唯一の抑制性ニューロンが GABA ニューロンです。GABA とは γ -amynobutyric acid (ガンマアミノ酪酸)です。

縫線核なんて全く知らなかったので調べたところ中脳では MLF 症候群(片側の眼球内転が出来ないが寄り目はできる)を起こす内側縦束(MLF)のすぐ下の正中にありました。

中脳から橋部、延髄まで分布が広範であるのには驚きました。

長年、神経解剖図を見ているこんな縫線核の存在に小生、今まで気づきませんでした。

「L'essential est invisible pour les yeux. 一番大切なことは目に見えない(星の王子様)」
という訳です。

星の王子様(Le petit prince)は地球に来る前に6つの小惑星を旅してきます。

家来がいらないのにいばりちらす王様のいる惑星、見栄張り男のいる惑星、アル中男の惑星、
金儲けだけが目的の商人のいる惑星、人のいない1分で1回転する惑星で街灯を点けたり
消したり大忙しの点灯夫、旅したことのない地理学者のいる惑星など様々な変な大人達を
描いています。

要するに自分の為だけに忙しく働いている大人です。「人間たちは急行列車に乗り込む
けれど自分達が何を探しているのかわかっていない。やたら動き回るだけで自分達が
堂々巡りしていることに気づかないんだ」というのです。

変じゃなくて、まともな人間は「自分自身の為でなく自分以外の人の為に働いている人だ。

Il s'occupe d'autre chose que de soi-même」というのが結論のようです。

サンテグジュペリ(Antoine de Saint-Exupéry)は戦前、郵便機のパイロットでした。

嵐の夜、アルゼンチンのパタゴニアからブエノスアイレスへの飛行を描いた「夜間飛行」を読むと如何に
危険な職業であったかがよくわかります。

実際、サンテグジュペリは、星の王子様のパイロットのようにサハラ砂漠に不時着し徒歩でカイロに生還
しています。1944年、自由フランス空軍のパイロットとして偵察機でコルシカ島から単機出撃し行方
不明となりました。2003年マルセイユ沖で彼の飛行機の残骸が発見されました。

そしてこの機はドイツ空軍の Horst Rippert 曹長により撃墜されたとわかったのです。

Horst は「もしサンテグジュペリと知っていたら決して撃たなかった。

自分の好きな作家だったんだ。」と悔やんだと言います。

「夜間飛行」では、飛行機は嵐の中、上昇し3000mの高さで「ファビアンは雲の上に浮かび出た。
驚愕のあまり息をのんだ。あたりは目がくらむほど澄み切って明るかったからである。

・・夜なのに雲がこうまで眩しく輝くことがあるとは夢にも信じられなかったろう。

だが満天の星と満月で雲海は光り輝く波に一変していた。

郵便機は異様なほど静謐な世界の中にあつた。」と、静寂な夜の雲上世界を美しく描いています。

また夜、人々は家のランプが質素な食卓を照らしているだけと思っています。
しかし、80 kmを隔てた場所にあっても、その光の呼びかけに飛行士は心を打たれるのです。
それはまるで孤島から海に向かって絶望的に振られている光のように見えると言うのです。
西伊豆は羽田への飛行機のルートでこの辺りから高度を下げ始めます。
そうか、我が家の灯も飛行機から見えているのだなあと感動しました。
家内は次男が旅客機から撮った西伊豆、松崎の写真をスマホの待ち受けにしています。

天空の城ラピュタの主題歌「君をのせて」の「あの地平線 輝くのは どこかに君を
かくしているから。たくさんの灯がなつかしいのは あのどれかひとつに 君がいるから」は
おそらくサンテグジュペリを大好きだった宮崎駿が「星の王子様」から引用したんだろうと思います。
この物語で繰り返し出てくるテーマなのです。

[君をのせて、パリ - Google 検索](#)

王子様は自分の故郷の惑星で丹精込めて花を育てます。そして地球に来て夜空を眺めたとき
「もしも誰かが何百万もある星のうち、たったひとつ咲いている花(または知っている人)
を愛していたら、その人は星空を見つめるだけで幸せになれる。<僕の花があのだどこかにある>って
思ってね。星々が美しいのは、ここから見えない花がどこかで一輪咲いているからだね」と
言うのです。確かに一度でも旅行に行った外国はニュースで見るととても懐かしく親切
だった人たちを思い出します。

うつつの治療には以下の薬剤を使用します。これらはセロトニン症候群を起こし得ます。

【SSRI:selective serotonin reuptake inhibitor】

- escitalopram(レキサプロ)
- sertraline(ジェゾロフト)
- paroxetine(パキシル)
- fluvoxamine(テプロメール、ルボックス)

SSRI は 選択的再取り込み阻害薬(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) で、シナプス前細胞から間隙に放出されたセロトニンがまた シナプス前細胞に回収されるのをブロックして間隙のセロトニン濃度を 増やして鬱状態を改善するというものです。セロトニンをそのまま捨てるのはもったいないので SDGs(sustainable developmental goals)よろしく廃品回収してセロトニン前細胞に取り込み再利用しているのです。西伊豆町でもダンボールや新聞紙は当然として雑紙(ダンボール以外の紙)も集めて回収しています。
SSRI はこの回収をブロックしてシナプス間隙のセロトニン濃度を増やします。

【SNRI:serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors】

- duloxetine(サインバルタ)
- venlafaxine(イフェクサー)
- milnacipran(トレドミン)

一方、SNRIはセロニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors)でシナプス間隙に放出されたセロニンとノルアドレナリン両者のシナプス前細胞回収をブロックしてこの二つの伝達物質のシナプス間隙濃度を増やすものです。

セロニンは覚醒、ノルアドレナリンは興奮を起こします。また SNRI は下降性疼痛抑制系を活性化させ鎮痛効果があります。小生も、坐骨神経痛などに対してはサインバルタ(duloxetine) の出現でようやく武器を持たたと感じています。SNRI やトラマールは整形外科でも多用されていますのでセロニン症候群には常に注意が必要です。

【NaSSA:noradrenergic and specific serotonergic antidepressant】

- mirtazapine (リフレックス、レメロン)

抗うつ薬の NaSSA はノルアドレナリン作動性・特異的セロニン作動抗うつ薬(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant)です。

シナプス前部の自己受容体であるアドレナリン α_2 受容体阻害でセロニンとノルアドレナリンの放出を促進します。

【S-RIM:serotonin reuptake inhibitor/receptor modulator】

- vortioxetine(トリンテリックス)

同じく抗うつ薬の S-RIM は新薬でセロニン再取り込み阻害/セロニン受容体モジュレーター (serotonin reuptake inhibitor/receptor modulator) でセロニンつまり 5-HT_{1A}(hydroxytryptamine)受容体を刺激します。SSRI や SNRI が有効でないときの選択肢でセロニン再取り込みが強力です。セロニン受容体モジュレーターという変な名前は、セロニン受容体のなかでも 5-HT₃、5-HT₇、5-HT_{1D} 受容体には拮抗し、5-HT_{1B} と 5-HT_{1A} 受容体は刺激するという、ややこしいものです。

漸増は不要で 10 mg-20mg/日投与です。MAOI 併用はセロニン症候群を起こしますので禁忌です。リネゾリド(ザイボックス)も MAOI の作用があるので注意です。

またセロニン作動薬(SSRI, SNRI, ترامadol, リチウム, セイウオトギリソウ) 併用でセロニン症候群を起こします。

精神病の病態生理詳細については下記を参照してください。

[conference-30_14.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](https://www.nishiizu.gr.jp/conference-30_14.pdf)

精神病 Psychotic disorders(Review Article)NEJM, July19,2018 西伊豆早朝カンファ

まとめますと、うつ病はセロニン、ノルアドレナリン低下です。治療は SSRI,SNRI,NaSSA,S-RIM でこれら伝達物質を増やします。セロニン症候群はセロニンの過剰によります。

5. セロニン症候群はセロニン作動薬歴と振戦,腱反射亢進,clonus,眼球 clonus, >38°C,譫妄,発汗。

Google で「serotonin syndrome」で画像検索すると本日の NEJM 総説の不気味な絵が必ず出てきます。このセロニン症候群の絵は四肢を震わせながら目を見開き散瞳、顔は発汗して譫妄状態(agitation)で高血圧です。上肢よりも特に下肢で反射亢進、clonus があり、しばしば高血圧、頻脈で腹音がし、下痢のこともあります。

この絵は是非、目に焼き付けておくべきだと思います。変な絵なので小生も妙に記憶に残りセロニン症候群の総説があつたことを覚えていたのです。

小生の知り合いで、家族ぐるみで付き合いの東大理学部の名誉教授がいます。お話を伺って大変驚いたのは、この先生は小さい時から photoreading というのでしょうか、文章や絵を一目みると写真のように焼き付けられてそれを再現できるというのです。1 ページ 1 秒位の凄いスピードで速読ができるわけで、うらやましい限りです。誰でもそうなのかと書いていたそうです。

そう言えば浜松市天竜二俣に旧陸軍中野学校跡地の碑があります。スパイ養成学校です。入学試験は部屋に入りその後、別の部屋に移り、先ほどの部屋に何があつたか全て思い出せというものでした。小野田寛郎(ひろお)少尉はここの卒業生です。英語、中国語が堪能でフィリピンのルバング島に残置諜報者として残りジャングルに潜み続け、戦後 29 年経った 1974 年に発見され元上官の谷口少佐の任務解除命令を受けて 51 歳で日本に戻りました。その頃小生、学生でしたが大きな話題になりました。2021 年にフランスの監督により「ONODA 一万夜を越えて」として映画化されました。

セロニン症候群の診断は以下のように行います。

【セロニン症候群 Decision rule】

ア) 過去 5 週以内にセロニン作動性薬(後述)の内服があるか?

「なし」ならセロニン症候群ではない。

「あり」なら「イ」に進む(すごろくみたい)。

イ) 次の症状が一つでもあるか?

「なし」ならセロニン症候群ではない。「あり」ならセロニン症候群を疑う。

- ・振戦、深部腱反射亢進
- ・自発 clonus
- ・筋固縮、体温 > 38 度、眼球 clonus、誘発 clonus
- ・譫妄 (agitation)、発汗 (diaphoresis)

セロニン症候群は要するにセロニンの過剰です。症状は軽症から重症まで幅広いのです。

セロニン神経の縫線核の頭側は覚醒、情動行動 (affective behavior)、食物摂取、体温コントロール、片頭痛、嘔吐、性行動に関連し、縫線核の尾側(橋下部、延髄)は痛覚 (nociception)、筋緊張 (motor tone) に関連します。

臨床検査からはセロニン症候群は診断できません。

セロニン症候群の 3 徴は神経筋症状、自律神経活性化 (autonomic hyperactivity)、精神状態変化 (mental status changes) ですがこの 3 つがそろうとは限りません。

3 徴といえば学生の時、韓国慶州(新羅の都)に友人と行ったとき三体石仏に「triad of buddhas」と書いてあつて triad(三徴)ってこういう時も使うのかと驚きました。

セロトニン作動性薬(後述)の内服があり clonus や深部腱反射亢進などの神経筋症状が極めて特徴的です。セロトニン作動薬中毒 2,222 例で統計的に有意な所見は基本的に神経筋症状 (neuromuscular) でした。

ただし筋固縮により他の神経筋症状がマスクされることに常に留意します。

三徴、神経筋症状、自律神経症状、精神症状は次のようなものです。

- i. 「神経筋症状」とは反射亢進、clonus、myoclonus、眼球 clonus、震え (shivering) 末梢過緊張 (peripheral hypertonicity) などです。
水平性の眼球 clonus (opsoclonus: 多方向、chaotic な眼球運動) とは下記動画のようなものです。
[opsoclonus - Google 検索](#)
- ii. 「自律神経症状」には頻脈、散瞳、発汗、腸音 (bowel sounds) 亢進、下痢があります。
高体温はセロトニン症候群と強い関連はありませんが重症例では見られます。
- iii. 「精神症状」には興奮 (agitation)、譫妄 (delirium) があります。

身体所見は特に深部腱反射亢進、clonus、筋固縮、瞳孔散大、口腔内乾燥、腸音亢進、皮膚色 (正常)、発汗に注意を払います。重症例では死亡に至ります。

悪性症候群では腱反射亢進はなく大きな鑑別点です。

またセロトニン症候群の症状出現は速く 6 割の患者は薬剤使用 6 時間以内に出現することに注意です。

悪性症候群では進展は数日単位なのです。筋固縮はセロトニン症候群でも悪性症候群にもあります。

軽症では無熱で頻脈、震え (shivering)、発汗 (diaphoresis)、散瞳 (mydriasis)。

神経所見では間欠的振戦、ミオクローヌス、反射亢進 (hyperreflexia) などが見られます。

中等症では頻脈、高血圧、高熱 (40 度以上はよくある)。身体所見では散瞳、腸管音亢進、発汗。皮膚色は正常。反射亢進は特に上肢より下肢に多いようです。

膝蓋骨を遠位に押し下げると膝蓋骨の clonus を、また足関節を背屈すると clonus を起こします。

一方、上肢の腕橈骨筋反射は軽度亢進するのみです。

譫妄 (agitation)、過覚醒 (hypervigilance)、pressured speech (圧迫感を伴う話し方)、頸部を軽度伸展させて繰り返し頭を回旋したりします。

重症患者では重症高血圧、頻脈、ショック、譫妄、筋固縮は特に下肢で強いようです。

体幹温度は 41.1 度以上にもなります。検査所見では代謝性アシドーシス、横紋筋融解、aminotransferase やクレアチニン高値、痙攣、腎不全、DIC を起こします。

これら症状は高体温が適切に治療されないために起こるのです。重症では死亡に至ります。

【鑑別診断】

鑑別診断は抗コリン剤中毒、悪性過高熱 (malignant hyperthermia)、神経遮断薬悪性症候群 (neuroleptic malignant syndrome) ですが服薬歴と臨床所見から容易に鑑別できると言うのです。

抗コリン剤(副交感神経遮断、アセチルコリン拮抗薬:アトロピン、ブスコパン、チアトン、ガストロゼピン)中毒では散瞳などの toxidrome(中毒症状)がありますが反射は正常です。

譫妄、口腔粘膜乾燥、皮膚は乾燥して暖かく、尿閉があり腸音亢進はありません。

華岡青洲はチョウセンアサガオによる譫妄を麻酔に利用しましたがこの成分はペラトシナアルカロイド(アトロピン、スコポラミン)でアセチルコリン拮抗薬です。ペラトシナは美人の意味ですが、散瞳すると美人に見えたようです。セロトニン症候群では腸音が亢進し神経筋異常とともに発汗します。皮膚色は正常である点が異なります。

悪性過高熱(malignant hyperthermia)は吸入麻酔薬(ハロセン、イソフルラン、セボフルラン、デスフルラン)やサクシニルコリン曝露数分で発生します。

小生、麻酔科ローテ中経験しました。舌小帯短縮の幼児にハロセン麻酔しサクシニルコリン(脱分極性筋弛緩薬)を静注した直後、突然心室細動になったのには仰天しました。

筋肉破壊により高カリウムとなり高 CPK、ポートワイン色のミオグロビン尿症(潜血反応があるのに赤血球がない)が見られました。熱は 40°C になりました。幸い蘇生しました。後で筋ジストロフィーであることが判りました。

呼気終末 CO₂ が高く高熱、hypertonicity、代謝性アシドーシスがあります。皮膚は斑状でチアノーゼの範囲と鮮紅色の範囲が混在(mottled)します。死後硬直(rigor mortis)様の筋固縮と反射低下はセロトニン症候群との鑑別点です。

悪性症候群(neuroleptic malignant syndrome, 神経遮断薬悪性症候群)はドパミン拮抗による反応です。悪性症候群はドパミン受容体拮抗薬(D2receptor blockade、統合失調、双極性障害で使用)開始やドパミン受容体作動薬(D2receptor stimulation、抗パーキンソン薬)中止で起こります。要するにドパミンが少なくなり重症パーキンソン様になります。

悪性症候群は 8 章にまとめます。

まとめますとセロトニン症候群はセロトニン作動薬歴と、振戦、腱反射亢進、clonus、眼球 clonus、>38°C、譫妄、発汗などです。特に腱反射亢進等は特徴的です。

6. セロトニン↑は抗鬱薬,MAOI,麻薬,プリンペラン,イグラン,デパケン,メジコン,サイボックス,ノービア,高麗人参

セロトニン症候群を起こす薬剤はたくさんあります。

セロトニンを増やす薬を考えれば良い訳ですから、抗うつ薬の SSRI、SNRI、TCA(三環系抗うつ薬)、MAOI(抗パーキンソン薬)、リチウム(双極性に使用)です。SSRI 単回投与でも起こりうることは銘記すべきです。麻薬もセロトニンが上昇します。

最近では整形外科も SNRI(サインバルタ)や麻薬(tramadol)はよく使いますから要注意です。

Libby Zion は MAOI と麻薬併用でセロトニン症候群を起こしたのです。

意外なのは制吐薬(プリンペラン,オンダンセロン)、片頭痛薬(イグラン)、抗癲癇薬のデパケン、抗生物質のサイボックス,抗 HIV のノービア、そしてなんと鎮咳薬のメジコンです！

メジコン(延髄の咳中枢を抑制)なんてなかなか思いつきません。高麗人参も注意です。

韓国を旅行した時、関釜フェリーターミナルのお土産売り場に高麗人参がたくさんありました。

【セロトニン症候群を起こしうる薬剤】

- **SSRI** (selective serotonin-reuptake inhibitors)
Sertraline(ジェイゾロフト), fluvoxamine(テブプロメル), paroxetine(パキシル), citalopram, fluoxetine
- **SNRI** (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors)
Duloxetine(サインバルタ), venlafaxine(イフェクサー SR), milnacipran(トレドミン)
- **抗うつ薬**: trazodone(テジレル, レスリン), clomipramine(アナフラニール),
venlafaxine(イフェクサー), nefazodone, buspirone
- **MAOI** (monoamine oxidase inhibitors)
phenelzine, moclobemide, clorgiline, isocarboxazid
selegiline(エフピー, パーキンソン治療薬), rasagiline(アジレクト, パーキンソン治療薬),
safinamide(エクファイナ, パーキンソン治療薬)
- **抗てんかん薬**: valproate(デパケン)
- **鎮痛薬**: meperidine, fentanyl(フェンタニル), tramadol(トラマール), pentazocine(ソセコン)
- **制吐剤**: ondansetron(5HT₃拮抗薬、オンダンセトロン), granisetron(5HT₃拮抗薬、カイトリル)
Metoclopramide(プリンペラン)
- **片頭痛薬**: sumatriptan(イミグラン)
- **Bariatric medication**: sibutramine
- **抗生物質**: linezolid(MAOI:サイボックス), ritonavir(抗 HIV 薬, ノービア)
- **鎮咳剤**: dextromethorphan(メジコン)
- **違法薬物**: MDMA(methylenedioxymethamphetamine or ecstasy),
LSD(lysergic acid diethylamide), Foxy methoxy(5-methoxydiisopropyltryptamine)
Syrian rue(中東, ヨーロッパの多年草, 木質の根茎で薬用や儀式に使われ MAOI の harmine,
harmaline を含む), amphetamine
- **ダイエットサプリ、薬草**: tryptophan, Hypericum perforatum(セイヨウトキリ, 国内にもある、St. John's wort),
Panax ginseng(高麗人参)
- **その他**: lithium

まとめますとセロトニン増加によりセロトニン症候群が起こりますがその誘発となるのは抗鬱薬, MAOI, 麻薬, プリンペラン, イミグラン, デパケン, メジコン, サイボックス, ノービア, 高麗人参などです。

7. 統合失調, 双極性はドパミン, グルタミン酸過剰. 非定型抗精神薬 SDA, MARTA, DPA 等で減らす。

セロトニン症候群の鑑別には必ず悪性症候群が入ります。悪性症候群の理解には統合失調、双極性障害の病態生理の理解が不可欠です。

パーキンソンはドパミン減少ですが、統合失調、双極性障害は大雑把に言うとドパミン、グルタミン酸過剰です。統合失調、双極性障害を治療するにはドパミン D2 受容体拮抗薬(定型的、非定型的抗精神薬)でドパミンを低下させます。

そして悪性症候群はドパミンの低下しすぎです。悪性症候群はパーキンソン悪化のような症状と考えればよさそうです。ドパミンを低下させるのは抗精神薬(統合失調、双極性障害治療薬)の使い過ぎか、或いは抗パーキンソン薬の中断です。

精神病は海馬、中脳、線条体、前頭前皮質が病変です。

神経伝達物質の作用を簡単にいうとドーパミンは報酬型行動(快楽・動機付け)、セロトンは癒しと精神安定、ノルアドレナリンは集中、やる気に関わります。

ドーパミン、グルタミンの両者とも興奮性伝達物質です。統合失調と双極性障害はドーパミン、グルタミンの増加なので、その治療は特にドーパミン拮抗薬でドーパミンを減らします。

定型的精神病薬のウインタミン、コントミン、セレネース、ドグマチール、グラマリールはドーパミン D2 受容体拮抗薬であり陽性症状(幻覚、妄想)を抑制します。しかし陰性症状(感情鈍麻、引きこもり、自発性欠如)は改善しません。

陰性症状も併せて改善してくれるのが非定型抗精神病薬で現在は大方これに置き換わりました。

なお脳内のドーパミン経路は次の 4 つあります。

- 黒質線条体ドーパミン経路:パーキンソンや錐体外路症状(手足ふるえ)はこのドーパミン減少。
- 漏斗下垂体系ドーパミン経路:プロラクチン分泌(女性化乳房)はこのドーパミン減少。
- 中脳辺縁系ドーパミン経路:ドーパミン D2 受容体遮断薬はこのドーパミン低下で陽性症状を抑える。
- 中脳皮質系ドーパミン経路:このドーパミン減少で陰性症状が出る。

ドーパミン D2 受容体遮断が中脳辺延系のみによれば良いのですが、上記のいずれかにも働くと錐体外路症状や高プロラクチン(女性化乳房)を起こすこととなります。ドグマチールでよく見ます。

小生、研修医の時、外科手術で鉤引きをやっていたところ外科部長が入ってきて、

「おっ、この人 gynecomastia(女性化乳房)があるな」と言ったところナースが「先生、この方、女性です」と怒っていました。

というわけでドーパミン受容体拮抗薬(定型的抗精神病薬)は陽性症状(幻覚・妄想)を抑制、陰性症状(感情鈍麻)は改善しません。一方、セロトニン(5-HT₂)受容体拮抗薬で陰性症状(感情鈍麻、引きこもり、自発力欠如)と錐体外路症状(EPS)が改善します。

このため「D2 受容体」と「5-HT₂ 受容体」の両者遮断作用を併せた 非定型抗精神病薬の SDA (serotonin-dopamine antagonist)が開発されました。次のようなものがあります。

【非定型抗精神病薬 SDA (serotonin-dopamine antagonist)】

- risperidone(リスパターール):統合失調の第 1 選択。高プロラクチン、起立性低血圧。
- paliperidone(インヴェガ、セブリティン)、リスベリトンの主活性代謝物。徐放剤あり。
- perospirone(ルーラン)、
- blonanserin(ロナセン) 陽性症状改善強い。鎮静効果や副作用少ない。
- lurasidone(ラツータ)統合失調と双極性障害のうつ症状にも。

セロトニン神経による中脳皮質系と黒質線条体系の抑制は、セロトニン(5-HT₂)受容体拮抗薬で解除されて陰性症状、認知障害、錐体外路症状が軽減されます。ただし高血糖、体重増加を起こすことがあります。

【多元受容体作用抗精神病薬 MARTA (Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotics)】

一般名の語尾がいずれも「ピン」ですので「ピン」と聞いたら MARTA かなとピンと来てください。

MARTA は多くの受容体に作用するためこの名があります。

抗精神病作用(統合失調、双極性障害)だけでなく鬱、双極性障害の抗うつ効果の他、鎮静作用があります。ただし多くの受容体に作用するため血糖上昇、脂質代謝異常を起こすことがあります。

- olanzapine (ジプレキサ):体重増加、高血糖起こす。
- quetiapine (セロケル、ビプレツ):体重増加、高血糖起こす。
- asenapine (シクレスト):体重増加、高血糖起こす。
- clozapine (クロザリル) :錐体外路症状少なく他の抗精神病薬が無効の場合に有効。しかし 4%で痙攣、1%で心筋炎、0.8%で無顆粒球症を起こすため難治例に使用。

【ドパミン受容体部分作動薬 DPA(dopamine partial agonist)】

aripiprazole (エビリファイ)

受容体別拮抗薬の作用をまとめますと以下の通りです。

- ドパミン D2受容体拮抗薬:陽性症状(幻覚、妄想)に有効。
- セロトニン(5-HT₂) 受容体拮抗薬:陰性症状(感情鈍麻)減弱、錐体外路副作用軽減
- セロトニン(5-HT_{1A}) 受容体拮抗薬:抗不安作用
- アドレナリン α 1受容体拮抗薬:鎮静作用

まとめますと統合失調、双極性はドパミン、グルタミン酸過剰であり非定型薬(SDA,MARTA,DPA)でドパミンを減らします。定型薬は過去の薬です。

8.悪性症候群は抗精神病薬過剰か抗パ薬中断でドパミン↓。薬中止か抗パ薬開始、ダントロレン。

悪性症候群はドパミン低下によりますからパーキンソンが悪化したような症状になります。

原因は定型抗精神病薬、非定型抗精神病薬、抗ドパミン作用薬(プリンペラン、アポプロン、コリアジン、ドロレプタン、ピレチア、アモキサシ)によります。またパーキンソン病でドパミン作動薬の中止で起こります。その他炭酸リチウムも原因になります。

治療は抗精神病薬の中止、または抗パーキンソン薬再開、十分な補液、ダントロレン(筋小胞体から細胞質への Ca 放出抑制)です。

ダントロレン点滴は 1-2 mg/kg 6 時間毎静注、経口可能なら 100-200 mg/日です。

DIC にはヘパリンナトリウム 10,000-15,000 単位を 24 時間で持続静注、エフォーワイ(メシル酸ガベキサート) 20-39 mg/kgを 24 時間で持続静注、必要に応じて血小板輸血です。

また悪性症候群は抗パーキンソン薬中断で生じますが脱水、発熱、感染症、顕著な wearing off などに関連して惹起されることもあります。予防は脱水治療、抗パ薬の中断を

避けます。補液、全身冷却し抗パ薬投与。

プロモクリプチン経管やL-dopa 静注または L-dopa/DCI 合剤などです。

まとめますと悪性症候群は抗精神薬過剰か抗パ薬中断でドパミンが低下することによります。治療は抗精神薬中止か抗パ薬開始です。ダントロン使用し高熱には冷却です。

9. 悪性症候群は緩徐進行、運動緩慢、固縮、発熱。反射亢進なし、瞳孔正常、GI 症状無し。

悪性症候群の症状はドパミン低下ですからパーキンソンに似ます。経過は緩徐に数日単位でおこり(セロニン症候群は6時間以内発症)、運動緩慢 (bradykinesia)、運動不能 (akinesia)、鉛管様固縮があり腱反射は低下から正常です(セロニン症候群では亢進)。

ドパミン拮抗薬はドパミン低下によりパーキンソンのように運動緩慢を起こしますがセロニン促進薬は運動亢進 (hyperkinesia) を起こすのが相違点です。

瞳孔は正常(セロニン症候群は散瞳)で消化管症状(吐き気、嘔吐、下痢)はないことが多いのです(セロニン症候群は末梢消化管のセロニン↑で腸音亢進、下痢)。筋肉が収縮しCPK、白血球上昇、筋が熱を出し高熱、意識障害を起こします。

筋強剛はセロニン症候群 49%、悪性症候群 90%以上でありこれは共通します。

注意すべきは筋強剛に対しダントロンを使用してよいのは悪性症候群のみです。

腱反射亢進はセロニン症候群は 55%、悪性症候群は稀です。

ミオクローヌスはセロニン症候群 57%、悪性症候群は稀です。

ドパミン作動薬はセロニン症候群で症状悪化させ、悪性症候群は改善させます。

セロニン拮抗薬(ペリアクチン)はセロニン症候群で症状改善、悪性症候群は効果ありません。

まとめますと、悪性症候群は統合失調や双極性障害でドパミン D2 拮抗薬過剰投与か、抗パーキンソン薬中断でドパミンが低下することによります。

数日かけて緩徐進展し反射低下します。

筋強剛は悪性症候群でもセロニン症候群でも見られます。治療は抗精神病薬中止か抗パ薬再開とダントロンです。

それではセロニン症候群(総説)NEJM, March 17, 2005 重要点 9 の怒涛の反復です。

- ① セロニン症候群は SSRI, SNRI 単回投与でも発生。ペリアクチンで拮抗, セルシンで鎮静, 冷却を。
- ② うつに MAO 拮抗薬+合成麻薬投与でセロニン症候群、死亡の 18 歳 Libby Zion のケース。
- ③ 医師の 85% はセロニン症候群を知らない。SSRI 過剰内服の 14-16% で発症する。
- ④ うつ病はセロニン、ノルエピネフリン低下。治療は SSRI, SNRI, NaSSA, S-RIM でこれらを増やす。
- ⑤ セロニン症候群はセロニン作動薬歴と振戦, 腱反射亢進, clonus, 眼球 clonus, > 38°C, 譫妄, 発汗。

- ⑥ セロトニン↑は抗鬱薬,MAOI,麻薬,プリンペラン,イグラン,テパケン,メジコン,サイボックス,ノービア,高麗人参。
- ⑦ 統合失調,双極性はドーパミン,グルタミン過剰。非定型抗精神薬 SDA,MARTA,DPA 等で減らす。
- ⑧ 悪性症候群は抗精神薬過剰か抗パ薬中断でドーパミン↓。薬中止か抗パ薬開始、ダントロン。
- ⑨ 悪性症候群は緩徐進行、運動緩慢、固縮、発熱。反射亢進なし、瞳孔正常、GI 症状無し。