



## 症例報告

## 低ナトリウム血症を伴う意識障害で来院した セロトニン症候群の一例

宮 嶋 佑 輔<sup>1)</sup>, 小 野 真 也<sup>2)</sup>, 佐々木 裕 紀<sup>3)</sup>, 牧 石 徹 也<sup>4)</sup>

1) 済生会滋賀県病院 消化器内科

2) 済生会滋賀県病院 腎臓内科

3) 滋賀医科大学医学部附属病院 血液浄化部

4) 島根大学医学部 総合医療学講座

## 要 旨

セロトニン症候群はセロトニン作動薬の内服中に副作用として発症し、見落とされることが多い疾患である。症例は60歳代女性、双極性障害に対して他院にて選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI)を処方され、精神症状は安定していた。来院当日、突然意識レベルが低下し当院へ救急搬送された。当院搬送時にはGlasgow Coma Scale (GCS) 11点の意識障害を認めており、見当識障害を伴っていた。血液検査で低ナトリウム血症を認めた。症候性低ナトリウム血症と診断して補正を開始し、血清Na値は期待値内で推移していたが、意識状態は完全には正常化しなかった。SSRIであるフルボキサミンの内服中であったことからセロトニン症候群を疑い、同薬剤を中止したところ、意識状態が正常化したため、第9病日に退院した。抗うつ薬を服用中の患者に意識障害を伴う低ナトリウム血症を認めた場合、セロトニン症候群の併発も鑑別に挙げて初療を行う必要がある。

## 緒 言

セロトニン症候群はセロトニン作動薬の内服中に副作用として発症する疾患であり、神経系のセロトニン作用の増強に伴って生じる。焦燥、見当識障害、ミオクロースス、腱反射亢進、振戦、眩暈、発熱、発汗、下痢などを特徴とする病態であるが、症状は変動的であり、特に軽症例では見落としやすいとされている。今回、低ナトリウム血症を伴う意識障害で来院したセロトニン症候群の1例を経験した。

## 症 例

【患 者】 60歳代女性

【主 訴】 意識障害

【既往歴】 双極性障害、2型糖尿病、脂質異常症

【内服歴】 フルボキサミン150mg、フルニトラゼパム2mg、リスペリドン0.5mg、アリピプラゾール6mg、イプラグリフロジン50mg、ピタバスタチン1mg

【現病歴】 双極性障害に対して他院にて向精神薬による内服治療中で、精神症状は安定していた。来院前日の夜間に3,000mLの水を一度に摂取していた。来院当日、日中に突然意識レベルの低下し当院へ救急搬送された。

【入院時現症】 GCS11点(E4V2M5)、JCS I-3、体温36.1度、血圧141/96mmHg、脈拍88回／分・

<i>Biochemistry</i>	<i>Complete blood count</i>	
AST	24 IU/dL	WBC $11,100/\mu\text{L}$
ALT	13 IU/dL	RBC $438 \times 10^4/\mu\text{L}$
LDH	299 IU/dL	Hb 13.4 g/dL
BUN	10.2 mg/dL	Ht 38.0 %
Cre	0.59 mg/dL	Plt $22.6 \times 10^4/\mu\text{L}$
Na	120 mEq/L	
K	3.5 mEq/L	
Cl	82 mEq/L	<i>Arterial blood gas analysis</i>
Ca	7.9 mg/dL	pH 7.349
B-AMY	97 IU/L	pCO <sub>2</sub> 29.3 mmHg
CK	86 IU/L	pO <sub>2</sub> 119.0 mmHg
CRP	0.03 mg/dL	HCO <sub>3</sub> - 15.7 mEq/L
Glu	187 mg/dL	lactate 6.1 mmol/L
		AG 15.3

図1 入院時血液所見

整、呼吸数20回／分。全身に発汗をみとめ皮膚は湿潤であり、時間および場所について見当識障害を認めた。舌咬傷や項部硬直、筋強剛、ミオクロースス、深部腱反射の亢進や減弱などは認めなかつた。

#### 【入院時検査所見】

血液検査：低ナトリウム血症(Na 120mEq/L)、白球球上昇( $11,100/\mu\text{L}$ )、低浸透圧血症(254mOsm/kg)、anion gap(AG)開大型代謝性アシドーシスを認めた(図1)。

随時尿検査：尿中ナトリウム 74mEq/L、尿浸透圧 345mOsm/kg。

髄液検査：細胞数上昇なし、蛋白上昇なし。

12誘導心電図検査：正常洞調律。

頭部単純CT検査：頭蓋内に特記所見なし。

#### 【入院後経過】

症候性低ナトリウム血症と診断し、3%NaCl液にて補正を開始した。入院12時間後の時点で血清ナトリウム値は上昇傾向にあり、希釈尿の排出による自然補正が期待できたため、補正是終了した。第3病日時点では血清ナトリウム値は基準値内で推移していた(図2)。

第3病日頃から見当識障害は改善したが、焦燥感が持続しており、「JCS I-1で推移していた」。同日より血中CK値が上昇はじめ、第4病日には7,302IU/Lとなった。ピタバスタチン内服中であり、横紋筋融解症の可能性を考えられたため内服を中止したが、その後も血中CK

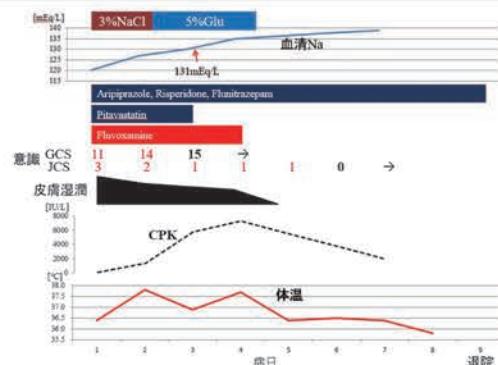


図2 入院時経過

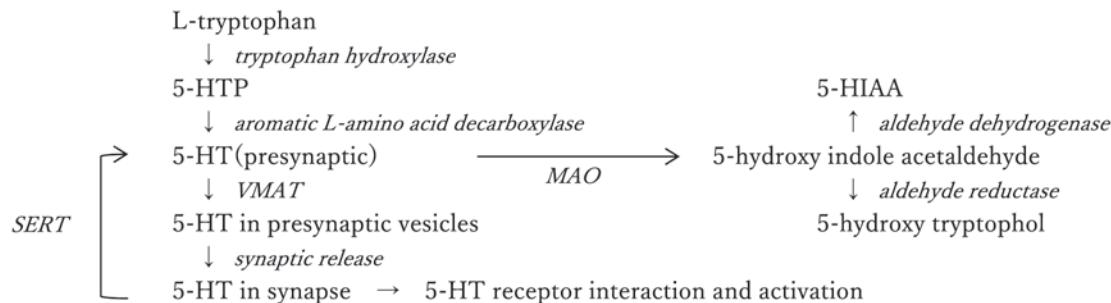
値は上昇傾向であった。抗精神病薬内服中であり、悪性症候群も鑑別に挙がつたが、悪性症候群に特徴的な筋強剛は認めず、診断基準には合致しなかつた。

SSRIであるフルボキサミンの内服中であることからセロトニン症候群を疑い、第4病日から同薬剤の内服を中止した。以降、血中CK値は下降傾向となり、第5病日には解熱がみられ、発汗は停止した。第6病日には焦燥感は消失し、意識状態は正常化した。第7病日には血中CK値は改善しており、第9病日に退院した。

## 考 察

本症例では、意識障害を伴う低ナトリウム血症を呈しており、症候性低ナトリウム血症として3%NaCl液による血清ナトリウム値の補正を行つたが、血清ナトリウム値が基準値内にあるにもかかわらず、意識レベルが清明にならず、不穏および焦燥感が持続していたことから低ナトリウム血症以外に意識障害をきたす原因があることが示唆された。SSRIの内服中であることから、セロトニン症候群の診断に至つた。

セロトニン症候群は、主に5-HT作動性の抗うつ薬の投与中に出現する重篤な副作用で、神経系のセロトニン作用の増強によって生じる疾患である<sup>1,2)</sup>。主な症状としては、自律神経症状(発熱、発汗、高血圧、心拍数の増加、下痢など)、神経・

図3 セロトニン神経系の反応経路とセロトニン症候群の被疑薬<sup>4)</sup>

作用機序	代表的な薬剤
セロトニン合成促進	サプリメント(L-トリプトファン)など
セロトニン分解阻害	MAO-Iなど
セロトニン遊離促進	MDMA, オピオイドなど
セロトニン再吸収阻害	SSRI, SNRI, 三環系抗うつ薬など
Cytochrome450阻害	シプロフロキサシン, フルコナゾールなど

図4 セロトニン症候群の被疑薬<sup>4)</sup>

筋肉症状（振戦、ミオクロースス、筋強剛、腱反射亢進など）、精神症状（不安、焦燥、興奮、錯乱、見当識障害、頭痛など）が挙げられる<sup>1-3)</sup>。病態生理として脳内の5-HT活性の亢進が関連していると考えられている<sup>2)</sup>。

セロトニン症候群の被疑薬として、SSRIやモノアミン酸化酵素阻害薬(monoamine oxidase inhibitors: MAO-I)が原因になることが多いとされており<sup>3)</sup>。セロトニン神経系（図3）を賦活する薬剤は全てセロトニン症候群の被疑薬となるとされている（図4）<sup>2-6)</sup>。

セロトニン症候群の診断基準を（図5）に示す<sup>1-3)</sup>。Sternbachの診断基準（図5-a）は最初に提案された診断基準であり、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<sup>3)</sup>。Rudomskiらの診断基準（図5-b）ではより厳格な診断基準となっているが、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<sup>3)</sup>。Hunter Serotonin Toxicity Criteria（図5-c）は簡便性および特異性の観点から最も用いられている<sup>7)</sup>。

セロトニン症候群では、18%に血中CK値の上昇を認めるとされているが<sup>3)</sup>、疾患に特異的な検査所見はなく、いずれの診断基準においても検査所見に関する項目はないことから、臨床症状をもって診断することになる。55%に腱反射亢進、57%にミオクローススがみられるが<sup>3,9)</sup>、症状は変動的であるため、特に軽症例のセロトニン症候群は診断に至らず見落とされることが多いとされる<sup>3,7-8)</sup>。

本症例でもRudomskiらの診断基準では診断に至らなかった。Sternbachの診断基準およびHunter Serotonin Toxicity Criteriaに関しては、発熱、発汗、不穏および焦燥感を伴うことから、retrospectiveに振り返れば第2病日の時点での診断に至っていた可能性がある。

セロトニン症候群の治療の基本は、原因薬剤の中止、および補液や体温冷却などの保存的な治療であり<sup>3)</sup>、一般に予後は良好で、薬剤の中止から数日以内に速やかに改善することが多いとされ<sup>9-10)</sup>、70%の症例は発症24時間以内に改善すると言われている。しかし、一部には高熱、呼吸不全、腎不全、播種性血管内凝固（DIC）などを呈し、死亡

---

a. 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協調運動不全、⑩発熱

B. 他の疾患（感染、代謝疾患、物質乱用やその離脱など）が否定されること

C. 上にあげた臨床症状の出現前に抗精神病薬が投与されたり、その容量が増量されていないこと

---

\*感度 75%，特異度 96%<sup>3)</sup>.

---

b. 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（あるいは增量）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

---

\*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とされる<sup>3)</sup>.

---

c. Hunter Serotonin Toxicity Criteria\*

セロトニン作動薬を使用したことがあること

以下の少なくとも 1つ以上を有すること

1. 間代性痙攣：自動的、誘導性、眼球運動異常
  2. 興奮
  3. 自律神経機能障害（異常高熱）
  4. 振戦
  5. 反射亢進
- 

\*感度 84%，特異度 97%<sup>2)</sup>.

---

図5 セロトニン症候群の診断基準

に至る症例も存在する<sup>3)</sup>. 重症例では合併症に対する治療が必要とされ、5-HT2受容体拮抗作用があるクロルプロマジンやオランザピンが使用されることがあるが<sup>11-12)</sup>、報告数が少なく確立された治療法は存在しない<sup>3)</sup>. 本症例では、SSRIであるフルボキサミンの内服中止から 1日以内に症状の消失を認めていた.

セロトニン症候群の鑑別には悪性症候群、抗コリン中毒、アルコールやベンゾジアゼピン系薬剤の離脱（焦燥、せん妄）を除外する必要がある<sup>11-12)</sup>.

特に、本症例のようにうつ病や双極性障害の患者ではセロトニン作動薬とドパミン遮断薬が併用されていることも少なくなく、悪性症候群発症のハイリスク群であることにも注意が必要である<sup>3)</sup>.

セロトニン症候群はセロトニン作動性の薬剤の内服開始時や、增量時に生じやすいとされており<sup>3,13)</sup>、服薬開始の数時間後以内に症状が現れることが多いとされている<sup>3)</sup>. 被疑薬の過量投与あるいは相互作用の結果として発症することが多く<sup>12,14)</sup>、過量投与症例の14%に発症すると報告されている<sup>15)</sup>.

セロトニン作動性の薬剤を複数併用しているときに生じやすいが<sup>7,13)</sup>、単剤を治療量の範囲内で内服している時にも発症が報告されており<sup>4,16)</sup>、高齢、脳機能脆弱性、低酸素状態を基盤としても発症しうる<sup>11,17)</sup>。高温多湿な環境にある場合も発症の危険因子であるといわれている<sup>3)</sup>。本症例では直近での処方内容の変更はなく、セロトニン症候群の危険因子となりうる要因は明らかではなかった。症候性の低ナトリウム血症で発症しており、低ナトリウム血症がセロトニン症候群の発症に関連している可能性を考慮した。発症の直前で一度に3,000mLの飲水行動があり、単独で低ナトリウム血症をきたす程の飲水量ではないが、入院時の検査所見にて低浸透圧血症や高張尿、ナトリウム利尿などを認めており、背景にSIADHを合併していた可能性が示唆される。

SSRI内服中の副作用としてSIADHを発症するという報告は多くあり<sup>18)</sup>、低ナトリウム血症により食欲減退、脱力感、嘔吐ならびに傾眠や昏睡、痙攣などの神経症状をきたすことはよく知られている<sup>19)</sup>。意識障害や神経症状を来たす点でセロトニン症候群と類似しており、セロトニン症候群が見落とされる1つの原因と考えられる。本症例では、SSRIの内服を継続した状態で、低ナトリウム血症の補正を行ったものの、症状の改善を認めないことから、意識障害に関する低ナトリウム血症以外の鑑別を要し、セロトニン症候群の診断に至った。

## 結 語

抗うつ薬を服用中の患者に意識障害を伴う低ナトリウム血症を認めた場合、セロトニン症候群の併発も鑑別に挙げて初療を行う必要がある。内服歴を十分に把握した上で薬剤の副作用の可能性を考慮すべきである。

本研究は、済生会滋賀県病院倫理委員会の指針に従って患者データの収集と処理を行った。

## 文 献

- 1) 輪嶋善一郎：デュロキセチン投与をきっかけにセロトニン症候群と思われる症状を呈した帶状疱疹関連痛の1症例. 日本ペインクリニック学会誌, 2015; 22(1) : 61-65.
- 2) Rastogi R, Swarm RA, Patel TA. Case scenario: opioid association with serotonin syndrome: implications to practitioners. Anesthesiology 2011; 115(6): 1291-1298.
- 3) 重篤副作用疾患別対応マニュアル セロトニン症候群.  
[http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl\\_tp1122-1j13.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl_tp1122-1j13.pdf) (参照 2021-04-20).
- 4) Francescangeli, et al. The Serotonin syndrome. Int J Mol Sci. 2019; 20: 2288.
- 5) Grant F, Brady MF. Ferri's Clinical Advisor. Elsevier Inc, Philadelphia, PA. 2018; 1163-1164.
- 6) 西嶋康一：セロトニン症候群. 臨床麻酔, 2000; 24 : 695-700.
- 7) Ashley N. Rubin, et al. Serotonin Syndrome with Atypical Hypernatremia. Cureus 2018; 10(11): 3616.
- 8) Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome with elevated paroxetine concentrations. Ann Pharmacother 2004; 38: 269-272.
- 9) Perry PJ, Wilborn CA. Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: a contrast of causes, diagnoses, and management. Ann Clin Psychiatry 2012; 24: 155-162.
- 10) Kimmel R. Serotonin syndrome or NMS? Clues to diagnosis. Curr. Psychiatry. 2010; 9: 69.
- 11) 舟石 徹：ミルナシプラン投与中にセロトニン症候群を疑われた症状を呈し、中止後に離脱症状を経験した1例. 薬学雑誌, 2016 ; 136(12) : 1675-1679.
- 12) Alusik S, Kalatova D, Paluch Z. Serotonin syndrome. Neuro Endocrinol. Lett. 2014; 35: 265-273.

- 13) Serotonin syndrome. DynaMed.  
<https://www.dynamed.com/condition/serotonin-syndrome> (参照 2019-07-20).
- 14) Mills KC. Serotonin syndrome. A clinical update. Crit care Clin. 1997; 13: 763-783.
- 15) Isbister GK, et al. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. J Toxicol Clin Toxicol. 2004; 42(3): 277-285.
- 16) Paruchuri P, Godkar D, et al. Rare case of serotonin syndrome with therapeutic doses of paroxetine. Am J Ther. 2006; 13: 550-552.
- 17) 佐藤俊樹 : Trazodone 150mg投与中に生じたセロトニン症候群の1症例. 精神医学 1998 ; 40 : 289-294.
- 18) 稲熊大城 : Selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI)の内服中に著明な低ナトリウム血症をきたした3例. 日腎会誌 2000;42(8) : 644-648.
- 19) Robertson GL, Berl T. Pathophysiology of water metabolism. In: Brenner BM, Rector FC, Jr.(eds) The kidney. Philadelphia: WB Saunders, 19: 873-928.

---

論文受付：2021年5月27日 論文受理：2021年8月24日