

## 症例報告

# デキストロメトルファンおよび抗うつ薬による セロトニン症候群が疑われ薬局薬剤師が介入した1例

小林星太<sup>1</sup>, 大木孝弘<sup>1</sup>, 徳久宏子<sup>1</sup>, 菅 幸生<sup>2</sup>

<sup>1</sup>とくひさ中央薬局, <sup>2</sup>金沢大学医薬保健研究域薬学系臨床薬学

## A Case of Serotonin Syndrome Induced by Dextromethorphan in a Patient on Antidepressants, as Suspected by a Pharmacist

Shota Kobayashi<sup>1</sup>, Takahiro Oki<sup>1</sup>, Hiroko Tokuhisa<sup>1</sup> and Yukio Suga<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tokuhisa Chuo Pharmacy,

<sup>2</sup>Department of Clinical Drug Informatics, Faculty of Pharmacy,  
Institute of Medical Pharmaceutical & Health Sciences, Kanazawa University

Received March 12, 2020 : Accepted October 13, 2020

### Abstract

Serotonin syndrome refers to the adverse events caused by serotonin-based drugs such as antidepressants. Its clinical manifestations include psychiatric and neurovegetative symptoms. In this communication, we report our experience with an 83-year-old woman receiving antidepressants, who developed subjective symptoms such as heavy sweating, dizziness, and tremor after starting treatment with dextromethorphan. Treatment with antidepressants was continued, but five months later, the patient experienced symptoms of heavy sweating, elevated blood pressure, tremor, and anxiety. In her case, serotonin syndrome was suspected by a pharmacist working in a pharmacy, who promptly carried out early intervention and assisted in the prevention of recurrence. In elderly patients who are prescribed dextromethorphan and antidepressants, the possibility of occurrence of serotonin syndrome needs to be taken into consideration in the follow-up of the clinical course.

**Key words** : serotonin syndrome, dextromethorphan, paroxetine, antidepressant, pharmacist

### 緒 言

セロトニン症候群は、抗うつ薬などのセロトニン作用を有する薬剤の投与により発症する<sup>1)</sup>。臨床症状としては、錯乱・軽躁状態などの精神症状、発熱・発汗・頻脈・血圧変動といった自律神経症状、ミオクローヌス・振戦などの神経学的症状などを特徴とする。本症候群は、軽症から重症例が報告されている。重症の場合、高熱の持続、横紋筋融解症、腎不全、播種性血管内凝固症候群などを併発する可能性があり、死亡に至る場合もある。

原因薬剤としては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬や三環系抗うつ薬をはじめとする各種抗うつ薬による発症報告が多いが、モノアミン酸化酵素阻害薬、炭酸リチウム、デキストロメトルファン、トラマドールやフェンタニルなどの鎮痛薬による発症例も報告されている<sup>1-4)</sup>。

今回われわれは、デキストロメトルファンおよびパロキセチンにより、セロトニン症候群の発症が疑われ、薬

局薬剤師が早期介入および再発予防に関与した症例を報告する。

### 倫理的配慮

本人に対して、診療および服薬指導時に得られる情報を、個人が特定できない形で研究、教育のために使用することを説明して、書面にて同意を得た。

### 1. 症例

患者：83歳、女性

診断・既往：2007年に肺がん手術後、慢性呼吸不全となり治療を継続している。2015年より閉経後骨粗鬆症および変形性膝関節症の治療を開始している。うつ病治療の開始時期や経過は不明であるが、当薬局が介入を始めた2017年時点で、表1に示す抗うつ薬が既に処方されていた。

服用薬剤：2018年4月時点において、表1に示す通り、医療機関AおよびBから、定期内服薬剤の処方されていた。また、2018年4月に医療機関Aより臨時薬が

連絡先：小林星太 〒921-8031 石川県金沢市野町1-3-64

表1 処方薬一覧

医療機関 A の定期処方薬		
薬剤名	1 日量	用法
トコフェロールニコチン酸エステルカプセル 200mg	3 Cap	1 日 3 回毎食後
エルデカルシトールカプセル 0.75 μg	1 Cap	1 日 1 回夕食後
ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg	1 錠	1 日 1 回夕食後
医療機関 B の定期処方薬		
薬剤名	1 日量	用法
エソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル 20mg	1 Cap	1 日 1 回朝食後
ゾピクロン錠 7.5mg	1 錠	1 日 1 回眠前
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・L-グルタミン顆粒	1.5 g	1 日 3 回毎食後
ロキソプロフェンナトリウム錠 60mg	3 錠	1 日 3 回毎食後
クレンブテロール塩酸塩錠 10 μg	2 錠	1 日 2 回朝・夕食後
テルミサルタン錠 40mg	1 錠	1 日 1 回朝食後
アムロジピンベシル酸錠 5mg	1 錠	1 日 1 回朝食後
アンブロキシオール塩酸塩徐放口腔内崩壊錠 45mg	1 錠	1 日 1 回朝食後
マプロチリン塩酸塩錠 10mg	1 錠	1 日 1 回眠前
パロキセチン塩酸塩水和物錠 10mg	1 錠	1 日 1 回眠前
センノシド錠 12mg	4 錠	1 日 1 回眠前
医療機関 A の臨時処方薬		
薬剤名	1 日量	用法
デキストロメトルフアン臭化水素酸塩錠 15mg	6 錠	1 日 3 回毎食後
カルボシステイン錠 250mg	6 錠	1 日 3 回毎食後
クラリスロマイシン錠 200mg	2 錠	1 日 2 回朝・夕食後

処方された。

## 2. 経過

2018年4月、咳嗽、喀痰、倦怠感の症状を訴え近隣の医療機関 A を受診したところ、臨時処方薬が院外処方された。処方日の午前中、当薬局薬剤師が患者へ服薬指導を実施したうえで処方薬を渡した。この時、昼食後から服薬を開始するよう指導した。同日午後になって、患者本人から電話があり、大量発汗、悪寒、全身の振戦、眩暈の症状が顕著であるとの報告を受けた。この時、臨時処方薬の服用から約1時間が経過していた。当薬局薬剤師は、デキストロメトルフアンによるセロトニン症候群を疑った。そこで、3つの診断基準を参照した。その結果、患者からの聞き取りから、感染症は否定できないものの、代謝疾患、物質乱用やその離脱などの疾患が否定されること、症状の出現前に抗精神病薬を服用していないことを確認・考察した。そのうえで、セロトニン症候群における Sternbach の診断基準のうち発汗、悪寒、振戦の3項目を満たしていることを確認した。一方で、Rudomski らおよび Hegerl らの診断基準については、診断条件を満たす情報収集ができなかったものの、発汗、振戦、悪寒、眩暈の症状は、両診断基準においても主要な評価項目に挙げられている。これら3つの診断基準に基づく考察から、セロトニン症候群を否定できない症例と判断した。そのうえで、優先的に考慮すべき被疑薬はデキストロメトルフアンと考え、処方医師に中止

を提案した。処方医師の承諾を得たうえで、患者には同薬剤の服用を中止して、安静にして経過をみるよう伝えられた。同日19時、電話モニタリングを実施したところ、症状は改善していた。さらに翌日の午前にも電話モニタリングを実施したが、増悪・再発が疑われる症状は確認されなかった。以降、デキストロメトルフアンを中止して経過観察し、同様の症状が認められた際は必ず薬局に電話するよう指導し、夜間・休日でも通話可能な当薬局の電話番号を伝えた。なお、デキストロメトルフアン中止後、咳嗽症状は1週間以内に改善した。この時点で、医療機関 B の処方薬は院内処方であった。そのため、処方薬に変更があった際には、十分な副作用モニタリングを実施できない可能性があった。そこで、以降継続的に安全な薬物治療モニタリングを実施することを目的として、医療機関 B に対して院外処方箋の発行を依頼した。その結果、処方医師の承諾のもと、院外処方に切り替わった。これ以降、当薬局で内服薬の一包化による支援を継続したうえで、定期的な残薬確認を実施したところ、良好な服薬状況を維持した。その後も医療機関 A および B の処方薬について継続的な服用薬剤管理指導を継続したが、呼吸器症状の増悪は認めなかった。また、うつ病症状として、食欲減退、抑うつ症状、睡眠障害、自殺念慮などの経過を確認したが、各症状に増悪は認めなかった。その他の症状や有害事象の発現も認めなかった。また、同年9月まで治療薬の変更はなかった。

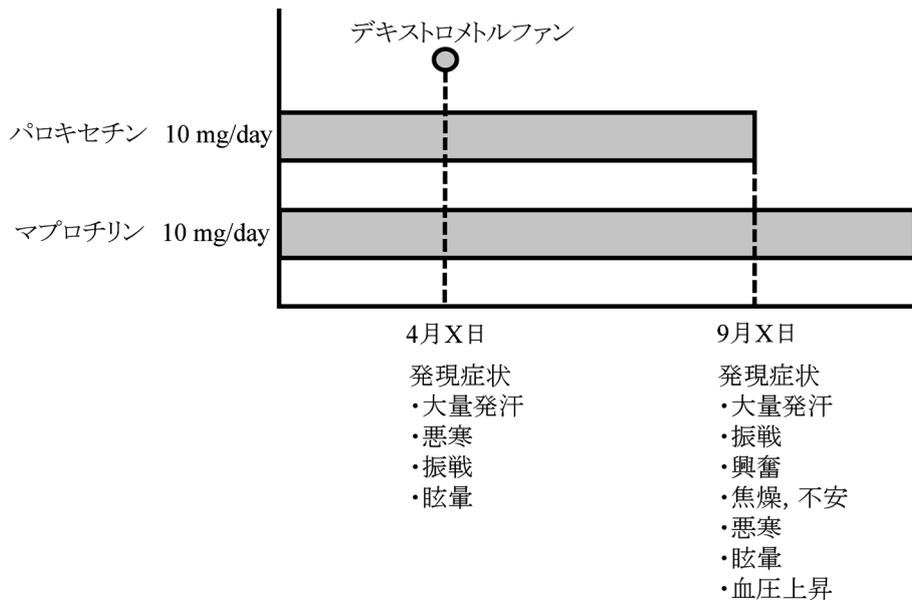


図1 デキストロメトルファンおよび抗うつ薬の投与と症状発現の経過

同年9月、患者より電話連絡があった。大量発汗の訴えがあったため、再びセロトニン症候群を疑い、患者への臨時訪問を実施した。この時、薬剤師によるバイタルサインの確認を実施し、血圧 207/105 mmHg、脈拍 73 回/分、体温 35.8℃であった。さらに、患者の観察から、衣服や布団の湿り気が明瞭となる程度の発汗、上肢の小刻みで持続的な軽度振戦、軽度の興奮を認めた。また、患者主訴として、焦燥・不安、悪寒、眩暈症状を聞き取った。そこで、セロトニン症候群の各診断基準を参照した。Sternbach の診断基準のうち精神症状の変化、興奮、発汗、悪寒、振戦の5項目を満たした。Rudomski らの診断基準のうち、3つの主症状（発汗、振戦、悪寒）および2つの副症状（興奮と神経過敏、高血圧）を認めた。Hegerl らの診断基準のうち、中等度の焦燥（2点）、軽度の振戦（1点）、中等度の眩暈（2点）、重度の発汗（3点）を認め、少なくとも合計8点であった（7点以上でセロトニン症候群を診断）。いずれの診断基準においても薬剤師が確認できた症状のみで各基準を満たすと判断できたため、セロトニン症候群を疑った。被疑薬としては、定期処方薬の抗うつ薬を考えた。処方医師の承諾を得たうえで、パロキセチンを中止して、安静に過ごすように指導した。翌日に電話モニタリングを実施したところ、各種症状の改善を確認した。その後、うつ病治療はマプロチリン単剤とし、パロキセチン中止による退薬症状の経過観察を行うこととした。

その後、1年間以上にわたり、セロトニン症候群を疑う症状、抗うつ薬を中止したことによる退薬症状、うつ病の増悪は確認されていない。現在も抗うつ薬のマプロチリンが継続処方されており、慎重にセロトニン症候群発症の観察を継続している。さらに、継続的な薬物治療

を支援する中で、病院からの情報提供により腎機能障害が明らかとなった。そこで、医療機関に対してロキソプロフェンナトリウム錠の中止を提案し、処方医の承諾のもと、当該薬剤を中止した。セロトニン症候群の発症リスクとなる薬剤の新規処方についても、処方監査を徹底している。2019年9月には、親戚との死別をきっかけとして2週間程度の不眠症状が続いたことから、医療機関Aより、抗うつ薬のエスシタロプラムが追加処方された。そこで、医療機関Bよりマプロチリンが処方されていることと、抗うつ薬追加によるセロトニン症候群再発のリスクについて処方医師に説明したところ、処方取り消しとなった。この際、患者に対しては、エスシタロプラムによるうつ病症状の改善効果およびセロトニン症候群再発のリスク等を説明し、本剤の処方取り消しについて承諾を得た。

## 考 察

今回われわれは、デキストロメトルファンおよび抗うつ薬によるセロトニン症候群の発生が疑われ（図1）、薬局薬剤師が診断基準を参照したうえで、早期介入および再発予防に関与した1症例を経験した。

セロトニン症候群の診断に用いられる3つの診断基準<sup>1)</sup>は、いずれも血液検査所見は利用せず、臨床症状から診断できるため、薬局薬剤師による観察からセロトニン症候群を疑うことも可能である。Sternbach の診断基準は、セロトニン症候群の診断基準として最初のものである。提示された10症状のうち3症状を認めた場合にセロトニン症候群を診断できるもので、広く利用されているが特異性は低い。Rudomski が提唱した診断基準は、より厳格なものであるが、軽症例が見落とされる可能性

が指摘されている。Hegerlらの診断基準は重症度の判別に有用である。

本患者からの1度目の電話連絡時は、電話のみで対処したため正確な評価はできなかったが、大量発汗、悪寒、全身の振戦、眩暈の4症状は患者の訴えから把握できた。また、本症例ではデキストロメトルファンとカルボシステインを服用後1時間以内に顕著な症状が発生していた。両薬剤は服用後、速やかに血中濃度が上昇し、約2時間で最高血中濃度に達すると予測できるため、被疑薬と考えた。このうちデキストロメトルファンは、中枢神経系におけるセロトニン濃度を上昇させる作用が報告されており、セロトニン症候群の原因薬剤として報告されている<sup>2)</sup>。また、併用薬のパロキセチンによるCYP2D6阻害作用により、デキストロメトルファンの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性もある。さらに、パロキセチンおよびマプロチリンの併用により、セロトニン作用がさらに増強され、セロトニン症候群の発症リスクが高まることも予想される。このような機序をもとに、本患者において生じた各種症状は、デキストロメトルファンを服用したことによるセロトニン症候群に起因していると考えし、処方医に対して服薬の中止を提案した。セロトニン症候群は抗うつ薬や一部の鎮痛薬による発症報告が目立つ。一方、デキストロメトルファンによる発症報告は少ない<sup>1)</sup>。しかしながら、本症例のように、抗うつ薬との併用による薬物代謝阻害やセロトニン作用の増強といった要因が重なることで、セロトニン症候群の発症リスクは上昇することが予測される。

本患者からの2度目の電話連絡時は、薬局薬剤師が患者を訪問することで、直接患者の状態を確認できた。そこで少なくとも、高血圧、大量発汗、意識障害、振戦、焦燥・不安、悪寒、眩暈といった症状を確認できた。このように薬剤師が直接患者を確認することで、いずれの診断基準においてもセロトニン症候群の発症を肯定できる各種症状を確認することができた。被疑薬として、パロキセチンおよびマプロチリンが挙げられた。このうち、パロキセチンは、セロトニン症候群の報告が多い薬剤であり<sup>1)</sup>、優先的に中止を検討すべきと判断した。そこで、処方医へ電話にて確認したところ、パロキセチンの中止について承諾が得られた。患者には、パロキセチンによる副作用発現の可能性と中止による退薬症状およびうつ病症状の悪化のリスクを説明したうえで、本薬剤中止の同意を得た。通常用量の抗うつ薬の場合、セロトニン症候群の発症リスクは極めて低いことがわかっている<sup>1)</sup>。本症例でも、パロキセチンおよびマプロチリンの処方用量は通常用量以下であった。しかし、本症例患者は高齢であり、薬物代謝機能の低下も予測される。実際に、本患者では腎機能障害が進行しており、クレアチニンクリアランス値は19.8mL/minであった。さらに、

本症例ではロキソプロフェンナトリウム錠が定期処方されており、本剤の服用により腎機能がさらに低下していた可能性もある。外国人を対象としたデータでは、重度の腎機能障害者で、パロキセチンの血漿中濃度の上昇およびAUCの増大が報告されている。さらに、本邦における高齢者を対象としたパロキセチンの薬物動態試験では、高齢者での $C_{max}$ およびAUCの平均値は非高齢者よりもそれぞれ1.13倍および1.45倍高値であったことが報告されている<sup>5)</sup>。また、抗うつ薬が重複処方されている場合は、通常用量以下の抗うつ薬でも、セロトニン症候群の発症には注意する必要があると考えられた。当薬局では、パロキセチンを中止後も継続的な介入を実施しているが、セロトニン症候群の再発が疑われる症状は認めていない。

セロトニン症候群の鑑別疾患としては、悪性症候群、甲状腺クリーゼ、脳炎、中枢性抗コリン薬中毒、抗うつ薬の離脱症候群などが挙げられる。しかしながら、本症例ではセロトニン症候群の発症が疑われた時点で、被疑薬の中止により経過観察としたため、詳細な臨床検査は実施しなかった。そのため、このような鑑別疾患を完全に否定できる十分な根拠はない。しかしながら、代謝疾患、物質乱用やその離脱などの疾患が否定されること、症状の出現前に抗精神病薬を服用していないことを確認したうえで、セロトニン症候群の各診断基準を参照した。特に、悪性症候群との鑑別は重要であるため、発熱の有無、服薬後の症状発現時間、症状の改善にかかる時間などの鑑別指標を参考に比較した。その結果、本症例では発熱を認めないこと、服薬から数時間以内に症状が発現していること、24時間以内に症状が改善していることを確認したため、悪性症候群である可能性は低いと判断した。セロトニン症候群では、特異的な臨床検査値は存在しないと考えられているため、鑑別疾患を考慮しながらも、症状観察と被疑薬の判断が重要である。

当薬局は、本患者のかかりつけ薬剤師指導料を算定しており、複数医療機関から処方される薬剤については、一元管理によりすべて把握している。再発防止の取り組みとして、継続的な処方監査と患者からの聞き取りによる状態観察を続けている。さらに、医療機関との連携には、積極的にトレーシングレポートを活用するなど、地域の医療従事者との円滑な連絡体制構築に努めている。

これまでに、デキストロメトルファンに起因するセロトニン症候群の症例報告については高用量の症例や、抗うつ薬との併用による発症報告がわずかに存在するのみである<sup>6-8)</sup>。また、抗うつ薬や鎮痛薬に起因するセロトニン症候群はこれまでに比較的多く報告されているものの、今回われわれが報告した症例のように、通常用量以下の抗うつ薬による発症は極めてめずらしい<sup>1)</sup>。薬局薬剤師はデキストロメトルファンや抗うつ薬によるセロト

ニン症候群発症の可能性を考慮して、服薬指導や経過観察を実施することが望ましい。特に、薬物相互作用によりセロトニン症候群の発症リスクが高くなる高齢患者では、十分な指導が必要と考える。

### 引用文献

- 1) 厚生労働省, 重症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/tp1122/1.html>>. cited 1 February, 2020.
- 2) Philippe B, Dominique C, Laurent S, Dominique L, Serotonin syndrome: a brief review, CMAJ, 2003, 168, 1439-1442.
- 3) 金鳥正幸, 余宮きのみ, タペンタドールと選択的セロトニン再取り込み阻害薬の併用でセロトニン症候群を発症した1例, Palliat Care Res, 2019, 14, 203-207.
- 4) 下山恵美, 松岡鐘文, フェンタニルとアモキサピンの併用によりセロトニン症候群を発症したがん性疼痛患者の1例, Palliative Care Res, 2015, 10, 501-504.
- 5) パキシル錠 医薬品インタビューフォーム, 2018年12月 (改訂第20版), グラクソ・スミスクライン株式会社, 47-48.
- 6) Anna RS, Anthony FP, Daniel EB, Dextromethorphan-induced serotonin syndrome, Clinical Toxicology, 2008, 46, 771-773.
- 7) Prudence D, Victor A, Wael G, Winifred W, Serotonin syndrome caused by drug to drug interaction between escitalopram and dextromethorphan, BMJ Case Rep, 2017.
- 8) Andrew AM, Ryan C, Michael B, Dextromethorphan, chlorphenamine and serotonin toxicity: case report and systematic literature review, Br J Clin Pharmacol, 2010, 70, 794-798.