

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

輿石 徹,* 奥山 清

Probable Serotonin Syndrome and Withdrawal Symptoms Caused by Milnacipran

Toru Koshiishi* and Kiyoshi Okuyama

Department of Pharmacy, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center;
1163 Tatemachi, Hachioji, Tokyo 193-0998, Japan.

(Received March 14, 2016; Accepted August 1, 2016)

A 70-year-old woman, residing in a nursing home, was admitted to our hospital because of cerebral hemorrhage. She had excessive sweating, a temperature above 37°C, and intermittent muscle spasm such as myoclonus, since the time of admission. We suspected that these symptoms were related to side effects caused by the milnacipran she was taking for depression, prior to hospitalization. After we discontinued milnacipran, the patient began exhibiting withdrawal symptoms such as excitement and insomnia. When we substituted milnacipran with mianserin, the withdrawal symptoms diminished and the excessive sweating and involuntary movement disappeared. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) and selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) have been widely utilized in the clinic to treat depression; serious side effects such as serotonin syndrome and withdrawal syndrome associated with their discontinuation, have been reported. However, it is unlikely that serotonin syndrome and withdrawal syndrome due to a precedent use of milnacipran would have been reported. This case was suspected to be related to serotonin syndrome and withdrawal syndrome from the course of treatment. This case provides valuable information for addressing new similar cases caused by milnacipran.

Key words—serotonin syndrome; withdrawal symptom; milnacipran; mianserin

緒 言

Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) は selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) とともに広く臨床で利用されているが、セロトニン症候群のような重篤な副作用や中止に伴う離脱症候群を呈することが報告されている。^{1,2)}

われわれは、脳出血で入院した患者が発汗異常、ミオクローヌス様運動を呈したため、ミルナシプランの副作用を疑い、中止したが離脱症状を起こし、対応に苦慮した症例を経験した。臨床経過からミルナシプランによるセロトニン症候群、中止による離脱症候群と考えられたため、若干の考察を加え報告する。

症 例

患者：70 歳，女性。左被殻出血で入院。

主訴：構音障害にて主訴得られず。（入院時意識レベル JCS I-3-II-10）

現病歴：特別養護老人ホームに入所していた。夕食の下膳時、うつぶせで嘔吐していた。従命は入るが、言葉は出ず。右半身の動きが不全であったため、救急要請となり、当院へ搬送された。

既往歴：慢性腎不全から腎移植を実施、脳出血（左片麻痺）、大腿骨頸部骨折、高血圧、うつ病、慢性膀胱炎疑い。

喫煙歴：なし

社会資源の利用：身体障害者 1 級，要介護 3，特別養護老人ホームでは車いすを自走し生活していた。

アレルギー歴：なし

理学的所見：右半身片麻痺

東京医科大学八王子医療センター薬剤部

*e-mail: to-koshi@tokyo-med.ac.jp

Table 1. Oral Medicines Brought by Patient at Time of Hospitalization

Milnacipran hydrochloride	25 mg/d
Sulpiride	50 mg/d
Flunitrazepam	0.5 mg/d
Azelnidipine	16 mg/d
Valsartan	80 mg/d
Benzbromarone	25 mg/d
Fenofibrate	53.3 mg/d
Rabeprazole	10 mg/d
Methylprednisolone	2 mg/d
Ciclosporin	60 mg/d
Mycophenolate mofetil	990 mg/d
Dimethicone	120 mg/d

入院後の経過 上記経過より、脳出血の保存的治療のため入院となった。入院時の服用薬剤を Table 1, 血液検査値の推移を Table 2, 血圧, 脈拍, 体温, 意識レベル, 睡眠状態, 不随意運動の経過を Fig. 1 に示した。患者は 8 年前に当院で腎移植を実施後, 外来で経過観察していた。今回の入院 10 ヶ月程前に尿路感染が疑われ, 入院していた。その際に服用していた薬剤と今回, 入院時に持参された服用薬の薬剤の種類, 用法用量に変化はなかった。入院 4 日目から理学療法, 作業療法, 言語療法が開始となった。リハビリテーション開始当初より寝間着の色が変わるほどの 37°C 以上の熱を伴う多汗が認められているとリハビリスタッフから報告があった。入院後, 不眠・昼夜逆転が認められたため, 入院 5 日目からゾルピデム 5 mg が開始となったが改善せず, 入院 9 日目にエスゾピクロン 2 mg に変更し, 睡眠状況は改善した。入院 16 日目に作業療法士より, リハビリ時に腕を動かすとミオクローヌス

様の断続的な不随意運動が右上腕に認められるため, 服用薬による影響について相談があった。入院後の食前の血糖値は 100 前後で変化がなく, 発汗異常が低血糖によるものとは考えられなかった。服用薬のうち添付文書上に発汗異常, 熱感の異常の記載があるものは, スルピリドとミルナシプランのみであった。不随意運動は錐体外路症状を疑い, 医師と相談しドパミン受容体遮断作用のあるスルピリドを中止した。しかし不随意運動は改善された印象であったが, 発汗異常・発熱に変化は認められなかったため, 入院 23 日目にミルナシプランを中止した。しかし入院 25 日目に興奮・不眠が強く現れ, 夜間に叫ぶようになった。医師と相談し, 抗うつ薬で鎮静作用があるミアンセリンをミルナシプランの代替薬として追加し, さらに念のためスルピリドを再開することとした。入院 27 日目には興奮・不眠は改善された。さらに入院 30 日目には発熱に変化はなかったが, 発汗異常, 不随意運動の改善が認められた。

考 察

セロトニン症候群は, SSRI, SNRI などの抗うつ薬やトラマドールなどのセロトニン系を賦活する薬剤が原因と考えられており, 生命を脅かす可能性を持った症候群である。また一般的に原因となる薬剤の過剰投与や相互作用により, セロトニン系が過剰に活性化することが発症機序として考えられている。¹⁾ 一方, 長期投与していた抗うつ薬を急に中止した際に離脱症候群になり得ることが知られている。²⁾

セロトニン症候群の原因と考えられた SNRI は,

Table 2. Changes in White Blood Cell Count (WBC), C-reactive Protein (CRP), Creatine Kinase (CK), Blood Urea Nitrogen (BUN), Serum Creatinine (Scr), Aspartate Transaminase (AST), Alanine Transaminase (ALT) and Blood Sugar (BS) of the Patient

	Day 1	Day 2	Day 5	Day 12	Day 15	Day 22	Day 25	Day 28
WBC (/μL)	6520	5380	6070	5940	9640	6660	7710	6830
CRP (mg/dL)	0.92	0.68	0.51	—	1.6	1.02	0.68	0.68
CK (IU)	52	56	983	167	133	80	104	84
BUN (mg/dL)	43.0	36.6	26.2	26.3	34.9	42.1	45.9	43.3
Scr (mg/dL)	2.23	2.26	1.99	2.53	2.66	2.31	2.37	2.51
AST (U/L)	28	23	36	41	47	26	22	29
ALT (U/L)	17	16	17	27	39	20	19	18
BS (mg/dL)	122	109	99	93	110	105	113	95

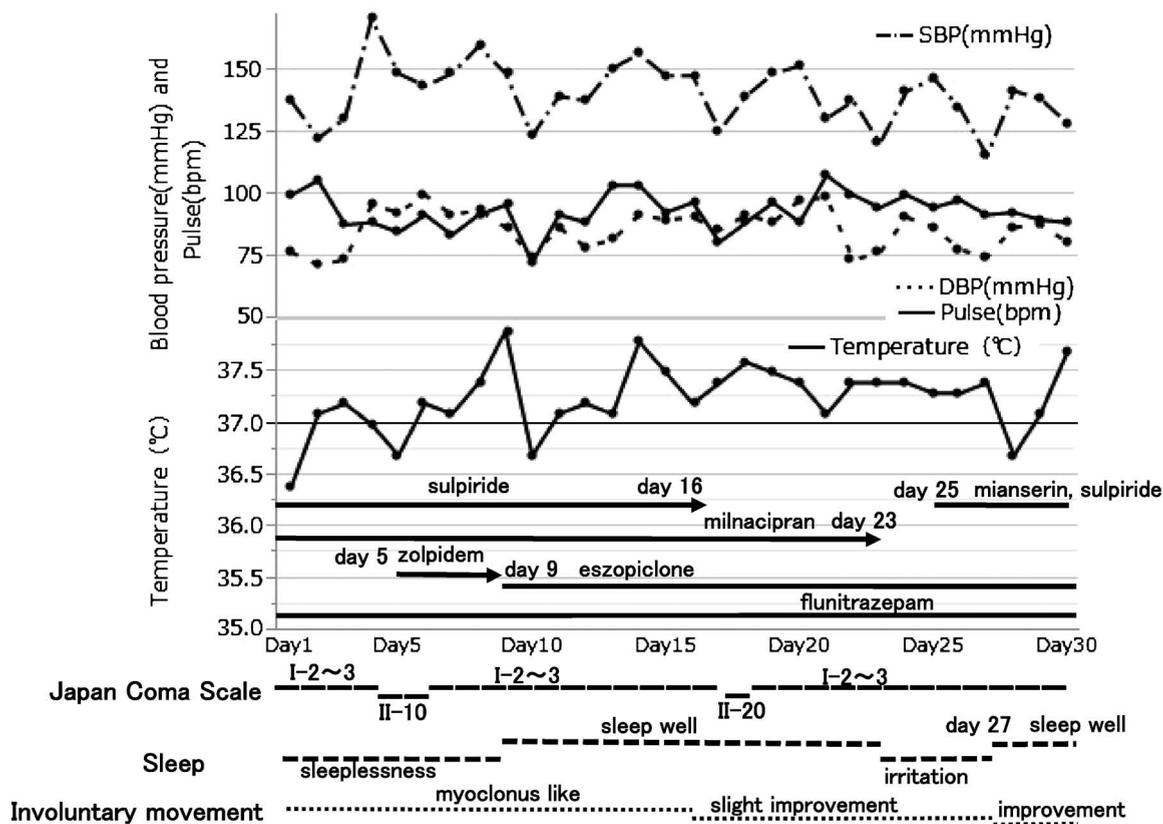


Fig. 1. Changes in the Blood Pressure, the Pulse, the Body Temperature, the Level of Consciousness, the State of Sleep, and the Involuntary Movement after Her Hospitalization

Table 3. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria

In the presence of a serotonergic agent:	
1.	IF (spontaneous clonus=yes) THEN serotonin toxicity =YES
2.	ELSE IF (inducible clonus=yes) AND [(agitation=yes) OR (diaphoresis=yes)] THEN serotonin toxicity =YES
3.	ELSE IF (ocular clonus=yes) AND [(agitation=yes) OR (diaphoresis=yes)] THEN serotonin toxicity= YES
4.	ELSE IF (tremor=yes) AND (hyperreflexia=yes) THEN serotonin toxicity= YES
5.	ELSE IF (hypertonic=yes) AND (temperature>38°C) AND [(ocular clonus=yes) OR (inducible clonus=yes)] then serotonin toxicity= YES
6.	ELSE serotonin toxicity=NO

Table 4. Diagnostic Criteria for SSRI Discontinuation Syndrome

Criterion A	Discontinuation of or reduction in dose of an SSRI after a period of use of at least 1 month
Criterion B	Two (or more) of the following, developing within 1 to 7 days of Criterion A: Dizziness, light-headedness, vertigo or feeling faint, Shock-like sensations or paresthesia Anxiety, Diarrhea, Fatigue, Gait instability, Headache, Insomnia, Irritability, Nausea and/or emesis, Tremor, Visual disturbances
Criterion C	The symptoms in Criterion B cause clinically significant distress or impairment in social, occupational or important area of functioning
Criterion D	The symptoms are not due to a general medical condition and are not better accounted for by recurrence of symptoms of the mental disorder for which the SSRI was originally prescribed, or by concurrent discontinuation (or reduction in use) of another psychoactive substance

ベンラファキシン, Desvenlafaxine (日本未発売), デュロキセチンが上げられるが,³⁾ ミルナシプラランが原因と考えられた報告もある。⁴⁾

本症例は発汗異常, 発熱, ミオクローヌス様の不随意運動, 不眠があり, ミルナシプララン中止後に改善されたため, ミルナシプラランによるセロトニン症

候群であったと推測された. Table 3 にセロトニン症候群の Hunter 基準を示した.⁵⁾ Hunter 基準は感度 84%, 特異度 97%であり, 現在, 最も使用され

ている。本症例は“inducible clonus and diaphoresis”が該当していた。¹⁾セロトニン症候群は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い。¹⁾しかし本症例ではミルナシプランの投与量は常用量であり、相互作用を引き起こす薬剤の併用もなかった。佐藤らの報告⁶⁾では被疑薬が常用量であっても、高齢、脳機能脆弱性、低酸素状態を基盤としてセロトニン症候群を発症し得ることを考察している。本症例は70歳と高齢であり、既往に脳梗塞があり、さらに今回被殻出血を起こしたことを契機にセロトニン症候群を発症した可能性が考えられた。またセロトニン症候群の鑑別には悪性症候群、抗コリン薬中毒、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。¹⁾セロトニン症候群と悪性症候群はせん妄、発熱、横紋筋融解症、頻脈、発汗、固縮、高血圧などの症状が重複している。¹⁾本症例では悪性症候群では稀なミオクローヌス様症状が発現していることもセロトニン症候群の特徴であり、本症例がセロトニン症候群であった可能性を示唆している。ミオクローヌス様運動は左被殻出血による可能性もあるが、ミルナシプラン中止後に改善している。入院以前は施設入所中であり抗コリン薬中毒はなく、またアルコールの離脱症状やベンゾジアゼピン系中止もなかった。一方、ミルナシプラン中止後に発熱が改善されていない。本症例は入院前に数ヵ月に1回外来を受診しており、そこで慢性膀胱炎が疑われている。すなわち微熱が改善されていなかったのは、セロトニン症候群が原因ではなく、慢性膀胱炎によると推測された。

本症例ではミルナシプラン投与中断直後に興奮・不眠といった症状を起こしたため、ミルナシプラン中止に伴う離脱症候群であると判断し、対応した。BlackらのSSRI離脱症候群の基準（Table 4）⁷⁾に従うと、ミルナシプランは4週間以上服用していると考えられるため、Criterion Aは該当した。Criterion Bは“insomnia”、“irritability”が該当した。Criterion Cは入院中であったが、対応に苦慮したので生活上に支障をきたしているとみなした。

Criterion Dでは抗うつ薬のミアンセリンが著効したが、投与開始時の症状が不明であり、うつ病の再燃かどうか判断できない。またメチルプレドニゾロン、シクロスポリンはせん妄を起こし得るが、入

院時から用量は変更しておらず症状の原因とは考え難い。以上のCriterionより、SNRI離脱症候群の可能性はある。Giorgioらによるとミルナシプラン中止後の離脱症候群は少ないことを報告している。²⁾したがってミルナシプラン中止に伴い離脱症候群が発現する可能性はあり、本症例における中止後の症状も離脱症状であったと推測された。

ミルナシプランによる離脱症状を起こした際にミルナシプランは再開せず、代替薬としてミアンセリンを選択した。セロトニン症候群の治療に5-HT₂受容体拮抗作用があるクロロプロマジンやオランザピンが使用されることがある。¹⁾また萩野谷ら⁴⁾はミルナシプラン投与に伴うセロトニン症候群の報告をしているが、本症例と同様に代替薬の1つとしてミアンセリンを選択している。したがってセロトニン症候群の治療にはミアンセリンが有効であると考えられた。

本症例により、常用量のミルナシプランでも脳出血を契機にセロトニン症候群が起り、中止の際には離脱症状を呈する可能性が示唆された。本症例はSNRI服用例であったが、SSRIもセロトニン再取り込み作用を有するため、SSRI服用患者であっても同様な現象が起り得ると考えられた。またミアンセリンを代替薬として投与することにより離脱症状に対応できる可能性も示唆された。ミルナシプランは抗うつ薬として有用な薬剤であり、今後もさらに広く使用されると考えられ、さらに類似症例に遭遇する可能性がある。本症例により、新たなセロトニン症候群、離脱症候群に対応するための貴重な情報が得られた。

謝辞 本症例報告の作成にあたり、ご指導を賜りました作業療法士 井上由貴先生、脳神経外科長谷川麻矢先生、橋本 亮先生に心より感謝を申し上げます。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Alusik S., Kalatova D., Paluch Z., *Neuroendocrinol. Lett.*, **35**, 265–273 (2014).
- 2) Kotzalidis G. D., Patrizi B., Caltagirone S. S., Koukopoulos A., Savoia V., Ruberto G.,

- Tatarecli C., Pacchiarotti I., Lazanio S., Sani G., Manfredi G., de Pisa E., Tatarelli R., Girardi P., *Clin. Neuropsychiatry*, **4**, 61–75 (2007).
- 3) Volpi-Abadie J., Kaye A. M., Kaye A. D., *Ochsner J.*, **13**, 533–540 (2013).
 - 4) Haginoya M., Osone A., Shimoda K., *Psychiatry*, **19**, 526–530 (2011).
 - 5) Dunkley E. J. C., Isbister G. K., Sibbritt D., Dawson A. H., Whyte I. M., *Q. J. Med.*, **96**, 635–642 (2003).
 - 6) Sato T., Hamamura T., Ri Y., Yamada N., Akiyama K., Kuroda S., *Clin. Psychiatry*, **40**, 289–294 (1998).
 - 7) Black K., Shea C., Dursun S., Kutcher S., *J. Psychiatry Neurosci.*, **25**, 255–261 (2000).