

抗憂鬱劑引起之血清素症候群：一致死病例報告

林禮賢 邱南英 1 張家築 2

財團法人彰化基督教醫院 內科部 1 精神科 2 腎臟內科

摘要

臨床上，血清素症候群(serotonin syndrome, SS)是一種罕見的症狀，多是因為服用會增加腦中血清素活性的藥物或者是合併兩種或多種同類型的藥物所產生，停藥後多可自行緩解，很少出現致死個案。本病例是一位 25 歲的男性，因為合併服用大量的血清素和正腎上腺素再回收抑制劑 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)和單胺氧化西每抑制劑(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)而產生了血清素症候群的致死病例報告。血清素症候群臨床上與惡性抗精神病藥物症候群 (Neuroleptic malignant syndrome, NMS)不僅極難區分，治療上也完全不同。臨床醫師必須及早診斷，並且給予正確的治療，以提高此類病人的存活率。

關鍵詞：抗憂鬱劑 (Antidepressant)

血清素症候群 (Serotonin syndrome)

前言

血清素症候群 (serotonin syndrome, SS) 是一種罕見的症狀，其臨床症狀為精神狀態改變，情緒激動、混亂、肌陣攣、反射過度、僵直、顫抖、流汗、腹部痙攣、惡性高體溫、低血壓、昏迷，甚至死亡等，如果合併服用新型抗憂鬱劑，例如 SSRIs、venlafaxine 或 nefazodone，與其他會影響神經傳遞物質－血清素 (serotonin) 作用的藥物時，可能會產生血清素症候群，導致潛在致命的結果；近年來選擇性血清素再回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)，用於治療焦慮或憂鬱方面有好的效果及耐受性，因而增加此類藥品在臨床上的使用，血清素症候群在臨床上也隨著 SSRIs 類藥物使用增加，發生的比率亦有增加的趨勢。

病例報告

一位 25 歲的男性，因為噁心、嘔吐而被家人送至本院急診求治。該病患是一名憂鬱症患者，長期於精神科門診接受治療。在發病的當天下午，病患服下自醫院拿回來的藥，包括：venlafaxine, bromazepam, lormetazepam, domperidone；與自行藥房購買抗憂鬱劑：moclobemide。當天傍晚他被家人發現服用了大約 20 多顆以上的各種藥物，出現大量嘔吐和意識不清。患者送達急診時，血壓 85/40 mmHg，體溫 41°C，心跳 168 次/分，呼吸次數 35 次/分，昏迷指數 E3M5V4，肌肉僵直且不停冒汗。血液檢查白血球：7900/ μ L (N-seg.：57.4%；Lymph.：36.5%)，血色素：15.9 g/dL，血小板：404000/uL，生化檢查 Myoglobin：

83.7U/L, CPK : 128U/L, Creatinine : 1.3mg/dL, Na : 148meq/L, K : 4.4meq/L。急診給予靜脈點滴補充水分和退燒藥，但是體溫仍然持續維持 40°C 以上，且意識狀態逐漸變差，2 個小時後昏迷指數只剩 3 分 (E1M1V1)，因此予氣管內插管，便轉入加護病房做進一步的治療。

轉入加護病房後血壓持續偏低 (88/56 mmHg)，所以給予 Dopamine (21mcg/kg/min)，並利用溫水拭浴和冰毯幫助病患退燒。理學檢查：頸部並無僵直，呼吸音清晰無雜音，心電圖顯示竇性頻脈且無心雜音，四肢肌肉僵硬；肌肉張力均為 5 分，Doll's eye : +/+，沒有 Kernig sign 和 Brudzinkin's sign。病患依然呈現昏迷狀態(E1M1Ve)，頭部電腦斷層掃描，並沒有任何異常發現。初步懷疑是藥物引起之惡性高體溫，因此給予 Dantrolene 60mg q6h 治療，另外給予廣效性抗生素 cefmetazole 2gm q12h，之後體溫逐步降下至 37~38°C。

隔日，病患出現鼻孔、嘴角、和動脈管路不停滲血、身上出現多處瘀斑，血液檢查發現 PT : >150 秒, APTT : >150 秒, INR : >9.9, D-dimer >10000 ng/mL,

Fibrinogen <50 mg/dL；白血球 : 6500/ μ L，血小板 : 21000/uL，血色素 : 11.6 g/dL，出現了瀰漫性血管內凝血病變 (Disseminated Intravascular Coagulation)，因此補充血小板和凝血因子。不久，心電圖上出現了高聳的 T 波、血氧濃度下降，胸部 X 光片出現肺水腫。追蹤生化檢查發現 BUN : 12.5 mg/dL, Cr. : 3.1 mg/dL, Na : 160 meq/L, K : 7.2 meq/L, CK/ CPMB : 8100/296 U/L, GOT (AST) : 180 U/L；動脈血氧分析顯示 PH : 7.169, PCO₂ : 38.1 mmHg, PO₂ : 72.0mmHg, HCO₃⁻ : 14.0mmol/L, BE : -13.1mmol/L。診斷為橫紋肌溶解症併發急性腎衰竭。

據家屬描述患者並無酒精或其它藥物濫用的記錄，且無遺傳性或其他內科疾病；患者這幾天來也沒有咳嗽、發燒、頭痛等的感染症狀；並否認任何旅遊史。因為病人有服用精神科藥物的病史，包括了血清素和正腎上腺素再回收抑制劑 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) : venlafaxine，和單胺氧化酉每抑制劑 (monoamine oxidase inhibitors, MAOIs) : moclobemide，所以根據臨床症狀和上述病史，高度懷疑是抗憂鬱劑引起之血清素症候群，曾給予血清素結抗劑 (serotonin antagonist)；但因為病程進展快速，且患者的血壓持續的偏低，無法接受腎臟支持療法。最後，患者因休克併發多重器官衰竭而死亡。

討論

血清素 (serotonin) 是一種大腦神經傳遞物質，主要作用於突觸間隙的神經訊息傳導，與情緒調節有關，腦中的血清素功能的不足，不論是分泌量不夠，或是作用不良都會造成深層邊緣系統的過度活躍，它會造成的「心理問題」，包括了悲觀，懊悔，自責，罪惡感，沒有情緒，沒有感覺，退縮，莫名的恐懼，記憶衰退，不能專心，失眠，心悸，與全身各處莫名的疼痛等，也就是所謂的憂鬱症，臨床上有多种藥物可以刺激或增加腦中血清素活性來用於治療憂鬱症，包括：血清素的前驅物或作用物質的總量增加 (例如 L-tryptophan, 鋰鹽, L-dopa, trazodone 及 buspirone)；增加血清素的釋放 (例如 3,4-methylenedioxy-methamphetamine)；減少血清素再回收

(例如血清素再回收抑制劑 SSRI、三環類抗憂鬱劑 TCA);減少血清素代謝(例如單胺氧化酶抑制劑 MAOI)等等 1。

合併兩種或多種會增加腦中血清素活性的藥物,可能會導致血清素症候群的發生,常見藥物合併有 SSRI 加 L-tryptophan, MAOIs, trazodone; MAOIs 加 L-tryptophan, TCA; TCA 合併 3,4-metachlorophenylpiperazine, trazodone, venlafaxine 等。單一治療可能會誘發血清素症候群如 venlafaxine, sertraline, citalopram, sumatriptan, moclobemide, fluvoxamine 等,也曾經有文獻報告過 2。血清素症候群可能出現的症狀包括:意識形態的改變(例如:精神混亂、定向感喪失、興奮、躁動、嗜睡、昏迷等);神經肌肉的症狀(如:發抖、運動失調、肌陣攣、肌肉僵硬、過度反射、癲癇),自律神經不穩定(如:發燒、出汗、心跳加快、噁心、嘔吐、高血壓、瞳孔放大、下痢等)3。血液中血清素濃度與症狀並沒有直接相關性,而實驗室的檢查則不具有特異性,可能有白血球、CPK、GOT、GPT 的上升,代謝性酸中毒、橫紋肌溶解症、瀰漫性血管內凝血病變(DIC)、急性腎衰竭、急性呼吸窘迫症(ARDS)等,目前診斷的準則大多依照由 1991 年 Hearvey Sternbach 在 American Journal of Psychiatry 所發表的文章 The serotonin syndrome 所衍生出來的(表一)4。

在治療學方面,對於此病並沒有任何文獻能有一定結論 4。一般而言,若有血清素症候群發生,只要停止該藥物,24 小時就會復原,但仍然會有少數致死個案發生。所以及早確立診斷,並移除該藥物、給予支持性療法:包括(1)靜脈輸注水分、(2)對於發燒病人於予降溫、(3)dantrolene 可直接作用於骨骼肌的鬆弛,對於降低體溫也有幫助、(4)若有癲癇發生可使用 benzodiazepine、(5)血壓不穩則應給予升壓劑維持足夠的組織灌流壓、(6)有時病人的自律神經失調造成的心跳過快或心律不整,應積極治療,可以給予 beta-blocker 類的藥物 5、(7)維持病人的呼吸道、(8)若產生急性腎衰竭,緊急洗腎也是必須的;以上處置後若症狀仍未緩解或更嚴重,則可考慮使用血清素結抗劑(serotonin antagonist),阻斷突觸後血清素接受體,如 methysergide (2-6mg/day) 或 cyproheptadine (剛開始 4-8mg 口服,然後 4mg 每 2~4 小時,每天最大量 0.5mg/kg/day) 6;文獻研究發現 beta-blocker 類的藥物,如 propranolol 也具有能阻斷血清素接受體的作用 5。總而言之,目前對於此病的治療仍是建議採用保守的支持性療法,主要是以維持生命徵象和保存器官功能為主,並立即停止使用懷疑的藥物,等待症狀自行緩解。此病屬於一種自限性的疾病其預後一般而言還算不錯,在馬上停藥以後患者的症狀會很快且明顯的緩解。臨床上,有另一種類似的疾病稱為惡性抗精神病藥物症候群(neuroleptic malignant syndrome, NMS) 7,這也是一種不常見,但會危急性命的特異反應,約有 0.5-1.4% 使用抗精神病藥物的病患會產生此種反應。NMS 所產生的症狀和 SS 非常類似,但兩者卻有完全相反的治療方式;鑑別診斷這兩種疾病可以由以下幾點著手:首先兩者都會有服用精神科藥物的過去史,差別在於 NMS 的病因主要是服用了中樞多巴胺受體結抗劑,如 haloperidol, chlorpromazine 等,而 SS 則必須有服過刺激血清素的藥物的用藥史

(表二)。但症狀上兩者極為類似難以區分，然 SS 的症狀來的快也去的快，停藥後 24 小時內症狀就可以緩解；而 NMS 的症狀通常在服藥後數天到一個禮拜內慢慢出現，而在停藥後則平均要 9 天才能緩解。另外 NMS 比較會出現高體溫、白血球增加、肝功能異常、代謝性酸中毒和 CPK 上升的症狀，但並不是絕對；相反的，SS 比較有肌肉反射增強和肌陣攣的現象 (表二)。治療上根據兩者的病理機轉，NMS 患者給予多巴胺促動劑 (dopamine agonists)；而 SS 的患者則給予血清素拮抗劑 (serotonin antagonists)。這兩種治療方式不但差異頗大，而且如果給予 SS 的患者多巴胺促動劑，不但沒有幫助，更可能會使病情更加惡化。由此可知，如果沒有仔細去詢問病人的用藥史，而只從症狀和實驗室數據來區分這兩種疾病，是很困難的。

由於此病的症狀並不具有特異性且難於確定診斷，所以真正發生率和死亡率難以去統計，目前只有少數幾篇文獻有提到死亡個案 8-9。服用藥物劑量的多寡、是否合併使用加成反應的藥物，如選擇性血清素再回收抑制劑加上單胺氧化西每抑制劑使用、和病人的年紀以及身體狀況等都會影響致死率。大部分的死亡病人都是服用了多種且大量的刺激血清素的藥物，病程進展迅速，很快的產生多重器官衰竭的現象而死亡。根本預防之道是避免同時使用兩種以上的血清素類藥物，若需併用宜錯開至少 2-4 週服用 (建議至少錯開 5 個半衰期以上)，並且嚴密監控，一有類似症狀則必須立即停藥。

結論

在本病例中，這一位 25 歲的健康男性，因同時服用血清素和正腎上腺素再回收抑制劑及單胺氧化西每抑制劑，不管是劑量或是藥物之間的加成作用，都已經達到了致死的危險性。而這類症狀除了藥物史外，往往缺乏特異性，故確立診斷必須依賴正確且耗時不少的鑑別診斷。提出此病例供其他醫師參考，將來若有病人出現類似的症狀，而且又有服用血清素類藥物的病史，血清素症候群一定要銘記在心並且仔細去做鑑別診斷。

參考文獻

- 1.Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. J Psychopharmacol 1999; 13: 100-9.
- 2.Hernandez JL, Ramos FJ, Infante J, Rebollo M, Gonzalez-Macias J. Severe serotonin syndrome induced by mirtazapine monotherapy. Ann Pharmacother 2002; 36: 641-3.
- 3.Bodner RA, Lynch T, Lewis L, Kahn D. Serotonin syndrome. Neurology 1995; 45: 219-23.
- 4.Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry; 1991; 148: 705-13.
- 5.Weinstock M, Weiss C, Gitter S. Blockade of 5-hydroxytryptamine receptors in the central nervous system by beta adrenoreceptor antagonists. Neuropharmacol 1977; 16: 273-6.
- 6.Lappin RI, Auchincloss EL. Treatment of the serotonin syndrome with

cyproheptadine. N Engl J Med 1994; 331: 1021-2.

7. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. Br J Anaesth 2000; 85 : 129-35.

8. Bernnan D, MacManus M, Howe J, McLoughlin J. Neuroleptic malignant syndrome without neuroleptics. Br J Psychiatry 1988; 152: 578-9.

9. Kline SS, Mauro LS, Scala-Barnett DM, Zick D. Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome as a cause of death. Clin Pharm 1989; 8: 510-4.

表一：source from Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 1991; 148: 705-13.

血清素症候群的診斷準則：
一、曾服用血清素類藥物，及合併使用加成反應的藥物
二、至少有以下其中三種症狀： 1.躁動不安 2.意識型態改變(混亂、狂躁) 3.肌陣攣 4.肌反射增強 5.流汗 6.顫抖 7.震顫 8.拉肚子 9.協調功能喪失 10.發燒
三、排除其他可能因素(如：感染、代謝性或電解質的問題、藥物濫用或戒斷症候群等)。
四、患者不是第一次使用抗精神病藥物或在產生症狀前才剛加重劑量
五、已經由鑑別診斷排除了惡性抗精神病藥物症候群 (Neuroleptic malignant syndrome , NMS)的可能性

表二：SS 和 NMS 的比較

	血清素症候群(serotonin syndrome, SS)	惡性抗精神病藥物症候群 (Neuroleptic malignant syndrome , NMS)
病因 症狀和 實驗室數據	血清素或多巴胺促動劑直接或 間接增強中樞系統血清素活性	主要是因爲多巴胺結抗劑(如： haloperidol)所造成；多巴胺促動 劑的戒斷
高體溫(>38°C)	46%	> 90 %
意識改變	54%	> 90 %
自律神經失調	50-90%	> 90%
肌肉僵直	49%	> 90%
白血球增多	13%	> 90%
肌甘酸上升	18%	> 90 %
肝氨基轉化酶上升	9%	> 75 %
代血性酸中毒	9%	非常常見
肌反射增加	55%	極少
肌陣攣	57%	極少

Antidepressants Inducing Serotonin Syndrome : A Lethal Case Report

Lee-Shin Lin, Nan-Ying Chiu¹, and Chia-Chu Chang²

Department of Internal Medicine,¹Department of Psychiatry,
²Division of Nephrology, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan

The serotonin syndrome (SS) is a rare disease in clinical. Most of the case has a history of using the serotonergic agents or combining with two or more of these drugs. The mortality rate of SS is very low. The symptoms usually subside after the drugs withdrawal. We presented a lethal case of SS which was induced by using large amount of SNRIs and MAOIs agents in a 25-year-old man. We discussed the pathogenesis, symptoms and signs, diagnostic criteria, and treatment. We also compared the difference between SS and neuroleptic malignant syndrome (NMS). We hope that the immediate correct diagnosis and treatment of the serotonin syndrome can increase the survival rate. (J Intern Med Taiwan 2004; 15: 280-284)