

醫 學 新 知

血清素症候群一例報告

張曉雯[1] 吳香錡[2] 葉慶輝[3]

個案情境

一位27歲的女性，本身有憂鬱症的病史，固定服用lexapro (escitalopram)10mg qd治療，因下背痛偶會服用lapro(鴉片類止痛劑)與flexeril(三環類抗憂鬱劑)；在2月14日上午，被父母發現有嗜睡的情形，於是將患者送至急診室，詢問病史時，患者的意識狀況變差、無法反應(GCS: E2V2M5)；之後，患者開始激躁、體溫升高(38.7℃)、心跳每分鐘140下、血壓為159/76 mmHg，身體檢查發現有出汗、全身顫抖、下半身肌肉僵直與反射增加的現象，實驗室檢查發現有呼吸性酸中毒、肌酸激酶(creatine kinase)升高至3862 U/L，且血液中的三環類抗憂鬱劑與鴉片類止痛劑的檢查皆為陽性；患者因為併用了抗憂鬱劑與鴉片類止痛劑，因此高度懷疑可能為血清素症候群。現今社會中，服用抗憂鬱劑治療憂鬱症的人口越來越多，根據研究，約有14-16%抗憂鬱劑過量的患者出現血清素症候群。

1 國軍高雄總醫院內科部住院醫師
2 國軍左營總醫院家庭醫學科總醫師
3 國軍左營總醫院家庭醫學科主任
關鍵字：serotonin syndrome, antidepressant

前言

隨著憂鬱症的人口增加，在門診中抗憂鬱劑與其他藥物合併使用的機會越來越高。根據統計，台灣約有12.3%的成人曾經罹患有憂鬱症，且大多數的患者治療時會使用選擇性血清素回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)，以往認為血清素症候群(serotonin syndrome)只會發生在使用選擇性血清素回收抑制劑的患者，但有許多案例報告指出，除了選擇性血清素回收抑制劑外，其他藥物單獨使用或合併使用，甚至是一般坊間可以直接購買的天然草藥，都有可能造成血清素症候群，例如：治療巴金森氏症的金剛胺(amantadine)以及坊間經常使用的忘憂草(hypericum perforatum)，都曾被報導過造成血清素症候群，且其併發症相當嚴重，但只要能早期發現、早期停藥與治療，就能夠大幅降低致死率。本文旨在提醒臨床醫療人員，必須謹慎用藥且若能早期發現症狀，就能降低在治療憂鬱症上的許多風險，也更能增進患者的用藥安全。

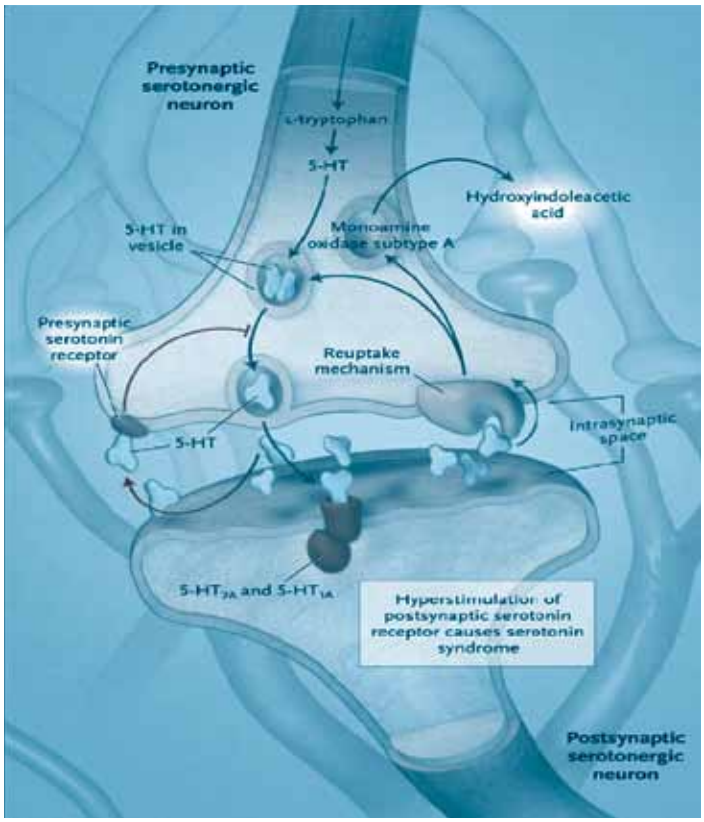
病理生理學

血清素的製造是在突觸前的神經細胞中，左旋色胺酸(L-tryptophan)經由水解(hydroxylation)與去羧酸基作用(decarboxylation)，形成血清素後由小泡(vesicles)儲存，當神經細胞受到刺激，突觸前的小泡即會將血清素釋放至突觸間，血清素與突觸後神經細胞上之接受器結合並作用。突觸前神經細胞上的接受器有再回收與回饋抑制的功能，用來調節突觸間的血清素濃度；血清素再回收後，經由單胺氧化酶(monoamine oxidase)分解，如下圖1。

根據研究，血清素2a(5-HT2a)與1a(5-HT1a)的接受器對於此症候群的產生有極大的影響，這也是用來治療血清素症候群的用藥機轉之一。除了上述兩種接受器外，γ-胺基丁酸(gamma-amino butyric acid，GABA)與N-甲基-D-天門冬氨酸鹽(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)接受器也曾被報導過與此症候群相關。

血清素主要分布於大腦中的紅核(raphe nuclei)，主要負責覺醒系統、情感、進食、性行為、痛覺與運動的協調，而在週邊主要是負責血管調節與腸胃道的蠕動為主。

圖1 血清素的合成，再回收與分解



資料來源：The Serotonin Syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112-20.

致病機轉

血清素症候群的形成機轉，主要是因為突觸間血清素濃度的升高，但因為血清素的合成與分解過程與許多藥物作用機轉相關，從而影響血清素濃度的高低，且許多接受器也有可能造成血清素症候群，所以，要避免形成血清素症候群的預防方法，就是熟知藥物的作用機轉及其交互作用（表1）。

臨床症狀

血清素症候群在臨床症狀有許多不同的表現，從輕微的不自覺顫抖(tremor)、遲緩不能(akathisia)到意識狀態改變、躁動、肌躍症(myoclonus)、出汗、瞳孔放大，到致命的心跳加快、體溫與血壓升高，進而造成橫紋肌溶解症、代謝性酸中毒與肝、腎功能異常等。症狀早期時，可能因為症狀易被忽略而不易診斷（圖2）。臨床醫療人員對於在使用可能造成血清素症候群藥物的患者，應提高警覺，若出現有不自主顫抖、遲緩不能的早期症狀時，就應該要視同為此症，停用藥物並且觀察患者的意識狀態與生命徵象；若患者已經出現有心跳加快、血壓上升甚至是肌躍症與體溫升高的現象，就要考慮給予藥物治療。

診斷

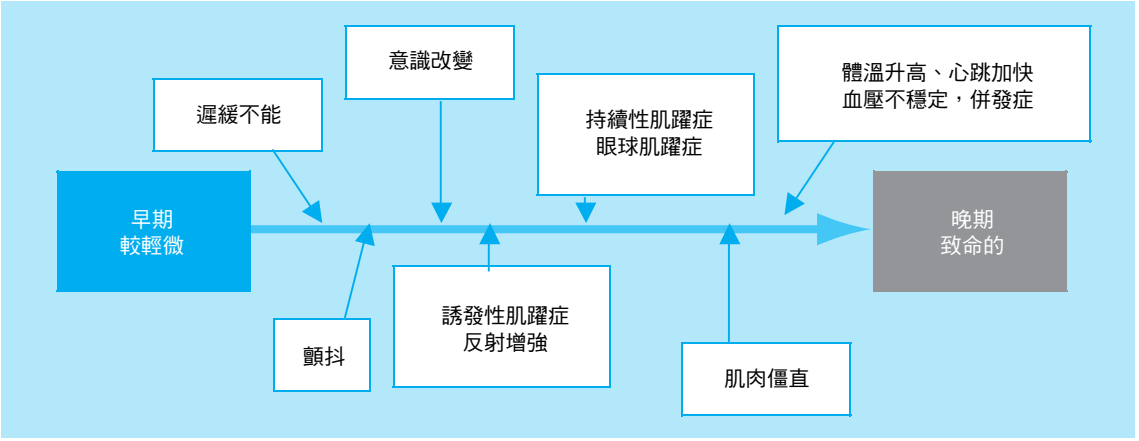
血清素症候群的診斷並無標準，最重要的是患者的用藥史與臨床症狀的表現。研究指出具有統計學意義的症狀，主要是以自主神經的活躍與肌躍症為主。臨床上若患者在5週內使用過可能造成此症的藥物，且合併有下列五種症狀之一，就要考慮患者診斷為血清素症候群：

1.不自主顫抖與反射增強。

2.自發性肌躍症(Spontaneous clonus)。

3.體溫大於38℃以上合併有肌肉僵直或肌

圖2 血清素症候群的臨床症狀演進圖



資料來源：The Serotonin Syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112-20.

表1 與血清素症候群相關之藥物

血清素相關	選擇性血清素回收抑制劑	sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and citalopram
	其他類抗憂鬱劑	trazodone, nefazodone, buspirone, clomipramine, venlafaxine
	單胺氧化酶抑制劑	phenelzine, moclobemide, clorgiline, isocarboxazid linezolide(為一抗生素)
	止吐劑	ondansetron, granisetron, and metoclopramide
	治療偏頭痛藥物	sumatriptan
	減肥藥物	sibutramine
GABA相關	抗癲癇藥物	valproate
NMDA相關	鴉片類止痛劑與毒品	meperidine, fentanyl, tramadol, and pentazocine methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide(LSD),5-methoxydiisopropyltryptamine.
色胺酸相關	藥草	Tryptophan(色胺酸) hypericum perforatum (忘憂草) ginseng (人蔘)

資料來源：Medical Complications of Psychiatric Treatment. Crit Care Clin. 2008;24: 635-56.

躍症。

4.眼球肌躍症或出汗。

5.可誘發性的肌躍症或意識狀態改變。

鑑別診斷

與血清素症候群類似的疾病有抗膽鹼症候群、惡性高溫與與抗精神病藥物惡性症候群，以下是血清素症候群與其他疾病的比較（表2）：

1.抗膽鹼症候群的臨床表現與血清素症候群相似之處，為都有意識改變、躁動的症狀；但抗膽鹼症候群的患者通常有巴金森氏症的病史且使用抗膽鹼藥物治療；抗膽鹼症候群在肌肉張力與反射檢查時通常不會有異常發現。

2.惡性高溫主要與吸入性麻醉劑與去極性肌肉鬆弛劑(succinylcholine)的使用有關，若患者具有麻醉病史且在神經學檢查上呈現反射降低，意識較為遲緩與木僵，就要考慮是惡性高溫；而在血清素症候群患者的肌肉張力與反射是增加的且意識呈現較為躁動的狀態。

3.抗精神病藥物惡性症候群，患者應該有精神分裂症的病史且使用抗精神病藥物治療，在神經學檢查上也會出現反射較慢、遲緩不能的症狀，意識上與血清素症候群類似，都容易躁動。

治療

血清素症候群的治療，除了要停用致病的藥物與支持性療法外，目前已可以使用針對血清素接受器2a的拮抗劑(5-HT2a antagonist)，cyproheptadine或是具有部分作用的抗精神病藥物

表2 血清素症候群與其他疾病之比較

	病史/藥物史	肌肉張力	反射測試	意識狀態
血清素症候群	憂鬱症/血清素相關藥物	增加	反射增強 (hyperreflexia)	躁動
抗膽鹼症候群	巴金森氏症/抗膽鹼藥物	較無異常	較無異常	躁動
惡性高溫	吸入性麻醉劑與去極性肌肉鬆弛劑	僵硬 (rigidity)	反射緩慢 (bradyreflexia)	遲緩/木僵
抗精神病藥物惡性症候群	精神分裂症/抗精神病藥物	僵硬 (rigidity)	反射降低 (hyporeflexia)	躁動

資料來源：Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. Gen Hosp Psychiatry. 2008; 30:284-7.

(antipsychotics)，olanzapine以及chlorpromazine，這些藥物都可以使用於較嚴重的患者；若患者已產生致命性的高血壓、心跳加快或是躁動的症狀，就要使用benzodiazepine類的藥物來控制躁動情形，以及使用短效型的降血壓與降低心跳的藥物，例如：nitroprusside與心臟選擇性乙型阻斷劑；若患者已經出現有體溫過高(＞41.1℃)，就要立即使用非去極性肌肉鬆弛劑，降低肌肉僵直與橫紋肌溶解的機會，避免併發症的發生。

在臨床上，容易造成與血清素症候群相同症狀的藥物，例如：去極性肌肉鬆弛劑(succinylcholine)、抗膽鹼藥物等不建議被使用以免混淆診斷及加重病情，還有要避免使用可能會造成反射性心跳加快的非選擇性乙型阻斷劑等。

結語

血清素症候群是一種可以預防性的疾病，其中，最重要的是臨床醫療人員在開立藥物時必須注意劑量與藥物間的交互作用；次之，必須教育患者與醫護人員，使其對血清素症候群的早期症狀有所了解並能提早診斷提早治療，最後，須給予適當的治療，目前血清素接受器拮抗劑已證實有效，但仍需輔助以支持性療法，避免併發症的產生。如此，在憂鬱症的治療上，患者的用藥安全與生活品質才能得著進一步提升。

參考資料

1. Edward WB, Michael S: The Serotonin Syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112-20.
2. Dvir Y, Smallwood P: Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. Gen Hosp Psychiatry. 2008; 30: 284-7.
3. Lin HC, Tang TC, Yen JY: Depression and its association with self-esteem, family, peer and school factors in a population of 9586 adolescents in southern Taiwan. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2008; 62: 412-20.
4. Smith FA, Wittmann CW, Stern TA: Medical Complications of Psychiatric Treatment. Crit Care Clin. 2008;24: 635-56.
5. Luke TD, Rebecca KJ: Serotonin syndrome in a patient taking Lexapro and Flexeril: a case report. Am J Emerg Med 2008; 26:1069.e1-3.