



12-31-2011

Serotonin Syndrome in Acute Transverse Myelitis: A casereport

Pei-Chun Hsieh

Jo-Tong Chen

Ta-Shen Kuan

Shu-Min Chen

Follow this and additional works at: <https://rps.researchcommons.org/journal>



Part of the [Rehabilitation and Therapy Commons](#)

Recommended Citation

Hsieh, Pei-Chun; Chen, Jo-Tong; Kuan, Ta-Shen; and Chen, Shu-Min (2011) "Serotonin Syndrome in Acute Transverse Myelitis: A casereport," *Rehabilitation Practice and Science*: Vol. 39: Iss. 1, Article 9.

DOI: [https://doi.org/10.6315/2011.39\(1\)09](https://doi.org/10.6315/2011.39(1)09)

Available at: <https://rps.researchcommons.org/journal/vol39/iss1/9>

This Case Report is brought to you for free and open access by Rehabilitation Practice and Science. It has been accepted for inclusion in Rehabilitation Practice and Science by an authorized editor of Rehabilitation Practice and Science. For more information, please contact twpmrscore@gmail.com.

病例報告

急性橫斷性脊髓炎病患合併血清素症候群：病例報告

謝佩君¹ 陳若佟^{1,2} 官大紳^{1,2} 程琍敏^{1,2}

國立成功大學醫學院附設醫院復健部¹ 國立成功大學醫學院復健學科²

近年來有相當多的藥物藉由增加體內血清素活性來治療包括憂鬱、疼痛、失眠、肥胖等病症，且其臨床使用有愈來愈普遍之趨勢，然而合併使用兩種或多種這類型藥物卻有可能會造成血清素症候群 (serotonin syndrome)。其特徵主要有三：神經肌肉失常 (neuromuscular abnormalities)、自主神經過度興奮 (autonomic hyperactivity) 與精神狀態改變 (mental-status changes)。臨床症狀表現範圍很大，由輕微個案的震顫 (tremor) 與腹瀉至肌肉僵直 (rigidity) 或陣攣 (clonus)、反射過強 (hyperreflexia)、高燒，甚至散發性血管內凝血及器官衰竭均可能出現。血清素症候群之診斷仰賴臨床表現，藥物使用史以及停藥後症狀是否解除。本文報告一位二十七歲的女性病人，診斷為急性橫斷性脊髓炎 (acute transverse myelitis) 致第四胸髓以下癱瘓 (T4 flaccid paraplegia) 及下運動神經元神經性膀胱 (lower-motor-neuron type neurogenic bladder)。病患因情緒抑鬱及肢體麻痛而併用 fluoxetine 及 tramadol，之後開始出現肌肉陣攣、盜汗、寒顫發抖及反覆高燒。在排除了其他可能因素，臨床懷疑為併用 fluoxetine 和 tramadol 產生了血清素症候群。停藥後病患上述症狀很快即得到緩解，且後續追蹤近一年病患未曾再發生類似的症狀。血清素症候群診斷不易，本文報告此病患的臨床表現，並針對血清素症候群的相關文獻作回顧與討論。(台灣復健醫誌 2011; 39(1): 59-68)

關鍵詞：急性橫斷性脊髓炎 (acute transverse myelitis)，多發性硬化症 (multiple sclerosis)，血清素症候群 (serotonin syndrome)

前言

近年來有相當多的藥物，如選擇性血清素再回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors)、血清素和正腎上腺素再回收抑制劑 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors) 及單胺氧化酶抑制劑 (MAOI) 等，均是藉由增加體內血清素活性來治療包括憂鬱、疼痛、失眠、肥胖等病症，且其臨床使用有愈來愈普遍之趨勢，然而合併使用兩種或多種這類型藥物卻有可能會造成血清素症候群。^[1]其特徵主要有三：神經肌肉失常、自主神經過度興奮與心智狀態改變。臨床症狀表現範圍很大，由輕微個案的震顫與腹瀉至肌肉僵直或陣攣、反射過強、高燒，甚至散發性血管內凝血及器

官衰竭均可能出現。^[1-3]血清素症候群一般停藥後多可自行緩解，少數報告曾有出現致死個案。^[1]血清素症候群診斷不易，本文報告一位急性橫斷性脊髓炎致胸椎第四節以下癱瘓的女性病人，臨床懷疑因併用 fluoxetine 和 tramadol 產生了血清素症候群，在停用此二藥後，症狀達到緩解。本文報告此病患的臨床表現，並針對血清素症候群的相關文獻作回顧與討論。

病例報告

病患為 27 歲單身女性，平日無抽煙或喝酒的習慣，亦無高血壓、糖尿病或心臟病等特殊病史。病患一開始的症狀為漸進式雙下肢麻木及無力，於一周內由雙腳逐漸向上延伸到胸口。在這之前她並沒有感

投稿日期：99 年 5 月 26 日 修改日期：99 年 10 月 26 日 接受日期：99 年 11 月 5 日

通訊作者：謝佩君醫師，國立成功大學醫學院附設醫院復健部，台南市 704 勝利路 138 號

電話：(06) 2766606 E-mail：hsieh.pei@msa.hinet.net

冒、發燒或視覺異常的情形、近期亦無接種疫苗。發病第七天，病患已無法行走，須仰賴輪椅行動。當天病患至某區域醫院的神經科門診就醫，當時四肢深部肌腱反射均增加，雙側 Babinski sign 為陽性，上肢肌力尚正常，雙下肢感覺及肌力則較差，肌力約 3 分。醫師懷疑是急性脊髓炎或是多發性硬化症，建議病患住院檢查，但病患拒絕，僅於當日(發病第七天)於門診接受單次類固醇靜脈注射治療(methylprednisolone 500mg)。發病第八天的脊髓核磁共振檢查顯示胸椎第五、七及十一節脊髓於 T2 weighted image 有橢圓亮點(圖 1-(a))，頸椎脊髓無異常(圖 1-(b))，腦部核磁共振報告於 T2 FLAIR 影像顯示左側顳葉有一小亮點(圖 2)。病患於發病第十天時於該區域醫院住院接受高劑量類固醇靜脈注射治療(methylprednisolone 500 mg qd)，並於隔天轉診至本院神經科住院接受治療，當時病患雙下肢更為無力，肌力已降至一分。發病第十二天時於本院腦脊髓液檢查顯示蛋白質正常(34mg/dL，正常範圍 10~45 mg/dL)，無白血球，IgG index 升高(0.72，正常值小於 0.7)，無寡株帶(oligoclonal band)。病患的麻木感持續向上延伸，發病第二十天時，雙下肢深部肌腱反射及 Babinski sign 消失，由於持續給予類固醇治療下，臨床症狀仍惡化，再次進行胸腰椎脊髓核磁共振檢查，發現加顯影劑後於 T1 weighted image 顯示胸椎第六、十一及十二節脊髓有顯影(圖 3-(a))，於 T2 weighted image 顯示頸椎第五至胸椎第八節脊髓有亮點並且腫脹(圖 3-(b))，胸椎第十一及十二節及腰椎第一節脊髓有亮點(圖 3-(c)(d))，符合急性脊髓去髓鞘發炎之變化。並於發病第二十五天，重覆腦脊髓液檢查結果顯示蛋白質稍微升高(66mg/dL，正常範圍 10~45 mg/dL)，白血球數目升高(10/ μ L，正常範圍 0~5/ μ L)，IgG index 則未升高(0.65，正常值小於 0.7)。上肢體感覺誘發電位(somatosensory evoked potential)及聽腦幹誘發電位檢查(auditory brainstem evoked potential)皆正常，下肢體感覺誘發電位顯示無訊號產生，視覺誘發電位檢查則並未執行，視野檢查及眼底檢查結果正常。

病患於本院接受十四天(發病第十一天至第二十四天)高劑量類固醇靜脈注射治療(methylprednisolone 500 mg qd)及五次血漿置換術，之後病患神經學症狀趨於穩定，於發病第三十天轉復健科病房接受進一步的復健治療。在本院復健科住院期間，神經學檢查發現病患胸椎第四節以下輕觸覺、針刺覺、溫度覺及本體感覺皆缺損，雙上肢肌力正常，雙下肢肌肉張力偏低，肌力為零分且深部肌腱反射消失。肛門附近感覺缺損、張力鬆弛且無法自主收縮，表淺肛門反射(superficial anal reflex)及球海綿體反射(bulbocavernosus reflex)均為陰

性。病患因解尿困難而被置入尿管。綜合以上表現，臨床診斷為急性橫斷性脊髓炎併胸椎第四節以下完全性癱瘓及下運動神經元神經性膀胱，由於病患腦部及胸腰椎脊髓有多處病變，於影像學表現符合多發性硬化症，因此也無法排除是多發性硬化症第一次發作。病患接受的復健治療包括了：被動關節運動、平衡反應訓練、姿態訓練、上肢肌力訓練、日常生活活動訓練及間歇性導尿管訓練等。在復健科住院期間病患因雙下肢運動及感覺功能恢復不佳而併發憂鬱症，除了情緒低落、食慾不振、自覺無用且擔心拖累家人。由於嚴重程度已影響其復健進行，於是給予口服 fluoxetine 每日 20mg。二週之後又因為雙下肢持續嚴重麻痺而給予 tramadol 每天兩次，每次 50mg。在此二藥物併用 7 天之後病人陸續發生雙下肢肌肉陣攣、雙手輕微震顫、發抖、腸胃不適、盜汗、倦怠及三次不明原因發燒(曾高燒至攝氏 39 度)。經過一系列的檢查，包括血液學、尿液檢查、胸部 X 光及細菌培養等，均無感染或內分泌失調等的跡象。這段期間病患意識狀態正常，神經學檢查顯示：包括運動、感覺及反射等皆無明顯變化。在排除了惡性抗精神病藥物症候群(neuroleptic malignant syndrome)、感染、內分泌失調，如甲狀腺風暴(thyroid storm)及腎上腺機能不足(adrenal insufficiency)及多發性硬化症再次復發等可能因素，懷疑以上症狀可能為 tramadol 與 fluoxetine 的藥物交互作用所造成血清素症候群。在停用這二藥物 3 天之後，病患的症狀也很快得到緩解，之後並順利出院。病患出院後仍繼續門診復健治療，且持續由家屬執行間歇性清潔導尿，後續追蹤近一年都未曾再發生類似的症狀。

討 論

血清素(5-hydroxytryptamine or 5-HT)最早於 1947 年被發現，^[4]在中樞神經系統中，血清素的作用主要影響行為控制、注意力、情緒、疼痛感覺、運動控制、溫度調節、睡眠、心肺功能調節及食慾等。^[2,5]血清素神經元於中樞神經系統內的分布範圍十分廣泛，主要由位於縫核(raphe nuclei)的神經元發出，投射至大腦與脊髓，分布最密集處為大腦皮質(cerebral cortex)、海馬回(hippocampus)、杏仁體(amygdala)、基底核(basal ganglia)、側膝核(lateral geniculate nucleus)、視叉上核(suprachiasmatic nucleus)、腦頂蓋(tectum opticum)、脊髓膠狀質(substantia gelatinosa)以及脊髓前角(ventral horn of spinal cord)。^[4]此外，血清素也會造成周邊血管收縮、子宮收縮、支氣管收縮及小腸蠕動增加等。^[2,5]

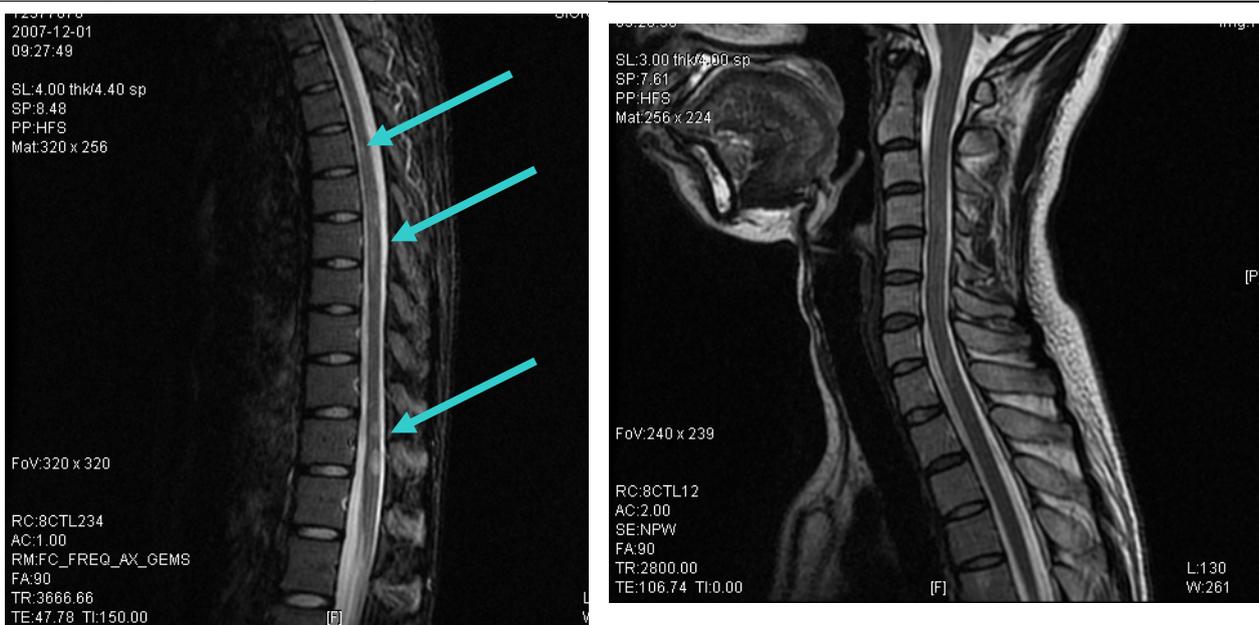
表 1. 藥物交互作用與血清素症候群相關的藥物

一、與血清素症候群相關的藥物

1. 選擇性血清素回收抑制劑：sertraline, fluoxetine 及 fluvoxamine
2. 抗憂鬱劑：trazodone, nefazodone, buspirone, clomipramine 及 venlafaxine
3. 單胺氧化酶抑制劑：phenelzine, moclobemide, clorgiline 及 isocarboxazid
4. 抗癲癇劑：valproate
5. 止痛劑：meperidine, fentanyl, tramadol 及 pentazocine
6. 止吐劑：ondansetron, granisetron 及 metoclopramide
7. 偏頭痛治療藥：sumatriptan
8. 減肥藥：sibutramine
9. 抗生素：linezolid(是一種單胺氧化酶抑制劑)及 ritonavir(藉由抑制 cytochrome P-450 enzyme isoform 3A4)
10. 感冒咳嗽藥：右旋美沙酚 dextromethorphan
11. 藥物濫用：亞甲雙氧甲基安非他命(俗稱搖頭丸)，麥角二乙胺(lysergic acid diethylamide)，五甲基氧二異丙基色胺 5-methoxydiisopropyltryptamine，敘利亞芸香 Syrian rue(包括駱駝蓬鹼 harmine 及二氫駱駝蓬鹼 harmaline，兩者都是單胺氧化酶抑制劑)
12. 營養食品：色胺酸、金絲桃及人蔘
13. 其他：鋰鹽

二、藥物交互作用會造成嚴重血清素症候群的藥物^[5]

1. Zoloft, Prozac, Sarafem, Luvox, Paxil, Celexa, Serzone, Buspar, Anafranil, Effexor, Nardil, Manerix, Marplan, Depakote, Demerol, Durogesic, Sublimaze, Ultram, Talwin, Zofran, Kytril, Reglan, Imitrex, Meridia, Redux, Pondimin, Zyvox, Norvir, Parnate, Tofranil 與 Remeron
2. Phenelzine 與 meperidine
3. Tranylcypromine 與 imipramine
4. Phenelzine 與選擇性血清素回收抑制劑
5. Paroxetine 與 buspirone
6. Linezolid 與 citalopram
7. Moclobemide 與選擇性血清素回收抑制劑
8. Tramadol, venlafaxine 與 mirtazapine



(a)

(b)

圖 1. 發病第八天脊髓核磁共振檢查。(a)T2 weighted image: 在胸椎第五，七及十一節處橢圓亮點(箭頭所指處)。(b)頸椎 T2 weighted image。

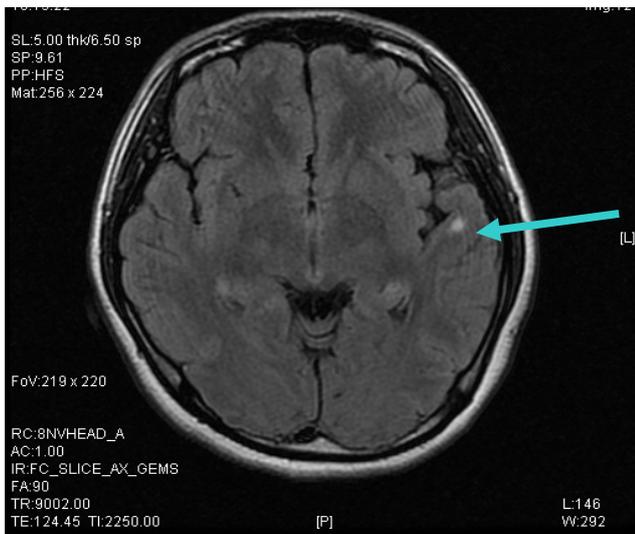


圖 2. 發病第八天腦部核磁共振 T2 FLAIR image 顯示左側顳葉有一小亮點(箭頭所指處)

於中樞神經系統內，由於血清素無法通過血腦障壁(blood-brain barrier)，^[2]因此需仰賴其前驅物色胺酸(tryptophan)通過血腦障壁後，進入突觸前神經元(presynaptic neuron)內並經過進一步的羥基化及去碳酸基作用(hydroxylation & decarboxylation)而產生含有血清素的小泡(vesicles)。當神經元受到刺激後，血清素被釋放(exocytosis)到突觸中並與突觸後受體(postsynaptic receptors)結合發揮神經傳導功能。被釋放出來的血清素亦可經由再接收機轉(reuptake mechanism)而被送回突觸前神經元內，之後血清素可能再次被組裝進小泡中，或被 A 型單胺氧化酶(monoamine oxidase subtype A)代謝成爲氫氧吲哚醋酸(hydroxyindoleacetic acid)。突觸前神經元上亦有血清素受體(presynaptic receptors)來提供一回饋迴路(feedback loop)，當血清素和其結合可抑制血清素小泡的釋放。^[2,3]

血清素受體的種類其實相當多，如 5-HT₁(subtypes A, B, D, E, F)、^[6]5-HT₂(subtypes A, B, C)、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆ 及 5-HT₇。5-HT₁ 受體對於血清素的親和力極高。^[4]血清素症候群的症狀主要與突觸後 5-HT_{1A} 與 5-HT₂ 受體之調控最有相關(圖 4)。^[2,5]其中 5-HT_{1A} 受體主要分布在縫核與下行到腦幹的路徑。^[2]此路徑過度受到刺激會導致重複性的行爲(如咀嚼與舔嘴)、^[7]陣攣、反射過強、呼吸速率增加、周邊血管張力(vasomotor tone)改變、最終可能會造成意識狀態改變。^[2]5-HT_{1A} 受體主要調節心血管系統、神經內分泌系統(例如 ACTH 之分泌)、溫度控制、睡眠以及情

緒。^[6]5-HT₂ 受體通常出現在血小板、平滑肌及大腦額葉，他們的作用主要是造成血小板凝集、血管收縮、心跳及血壓上升。^[2]以前文獻曾報告前額葉 5-HT₂ 受體減少與精神分裂症病程有關，^[8]阿茲海默症患者大腦皮質中 5-HT₂ 受體減少。^[9]此外 5-HT₂ 受體還存在於肺部與小腦，可導致支氣管收縮及肢體動作不協調。5-HT₃ 受體活化則可造成腹瀉、噁心及腹痛。^[2,5]

臨床上有相當多種類的藥物都是藉由調節體內血清素的活性來治療包括憂鬱、焦慮、癲癇、疼痛、失眠、肥胖、嘔吐及咳嗽等。^[2]這當中有不少還是近年來臨床上使用相當普遍的藥物，而合併使用兩種或多種這類型藥物就有可能會造成血清素症候群。(表 1)造成血清素症候群的可能藥理機轉如下。^[2]1. 製作原料增加：如色胺酸於早期曾被使用來治療失眠，其與單胺氧化酶抑制劑或 fluoxetine 合併使用即有可能引起血清素症候群；2. 增加血清素之釋放：安非他命(amphetamine)及其衍生物以及 3,4-亞甲雙氧甲基安非他命(3,4-methylenedioxymethamphetamine)^[10,11]均可使釋放到突觸(synaptic cleft)中的血清素增加；^[2]3. 再接收(reuptake)機轉被阻斷：包括抗憂鬱劑選擇性血清素回收抑制劑、tramadol、trazodone、nefazodone、venlafaxine、三環抗鬱劑 tricyclic antidepressants (尤其是 amitriptyline、imipramine、clomipramine、doxepin 及 desipramine)以及 opiates 均是作用於此；4. 血清素之代謝受到抑制：除了 A 型單胺氧化酶抑制劑會抑制血清素之代謝，帕金森氏症的治療藥物 B 型單胺氧化酶抑制劑，雖然於低劑量時主要代謝兒茶酚胺(catecholamines)，但於高劑量下其作用選擇性會喪失，所以仍然會造成血清素濃度上升。如果此類藥物於高劑量下與選擇性血清素回收抑制劑併用，仍可能產生不良之交互作用；5. 刺激血清素受體：如抗焦慮劑 buspirone 及偏頭痛用藥 sumatriptan 均具此作用；^[2]buspirone 是 5-HT_{1A} 受體作用劑(agonist)，藉由阻斷由 5-HT_{1A} 自體受體調控(autoceptor-mediated)之抑制性回饋，增加突觸後血清素之釋放；^[6]6. 突觸後受體之敏感性增加(hypersensitivity of postsynaptic receptors)：如鋰鹽之作用；7. 降低多巴胺活性(dopaminergic activity)：於中樞神經系統內血清素及多巴胺活性需達到平衡，如果多巴胺活性被過度抑制，即可能造成血清素活性增加。^[2]

本文提出之病例則是因併用 fluoxetine 和 tramadol，臨床懷疑發生血清素症候群。雖然其使用劑量(fluoxetine 一天 20mg 及 tramadol 一天兩次，每次 50mg；共 100mg)屬於一般治療劑量，但因二者均會抑制血清素再接收，因此併用時仍應特別小心。

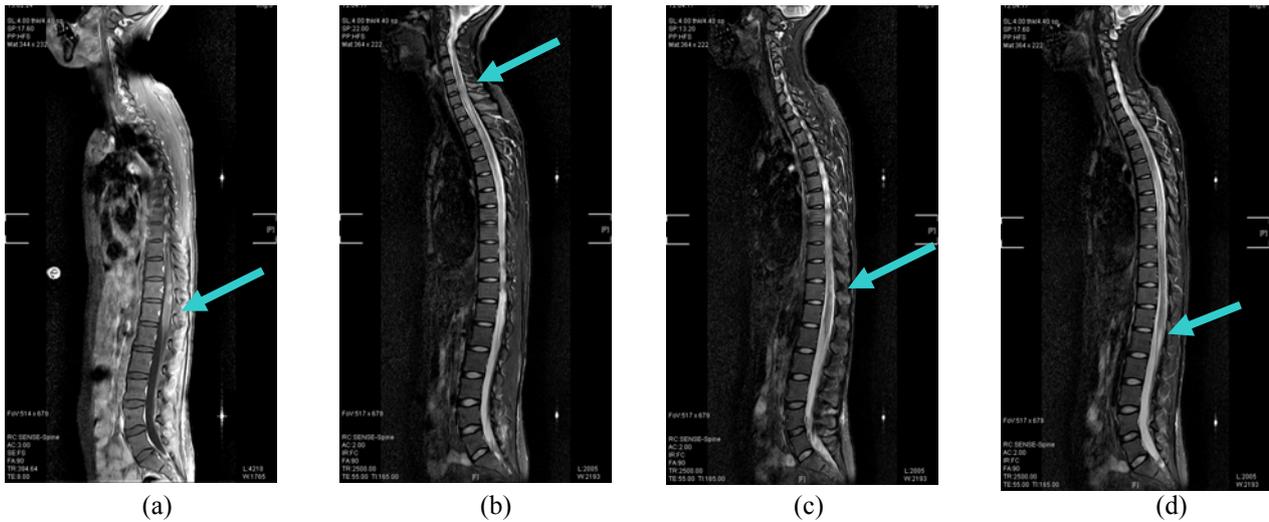


圖 3. 發病第二十天脊髓核磁共振檢查。(a)T1 weighted image + Gd:在胸椎第六，十一及十二節顯示顯影(箭頭所指處)。(b)T2 weighted image:頸椎第五節至胸椎第八節訊號增強(箭頭所指處)。(c)T2 weighted image:在胸椎第十一及十二節訊號增強(箭頭所指處)。(d)T2 weighted image:在腰椎第一節訊號增強(箭頭所指處)。

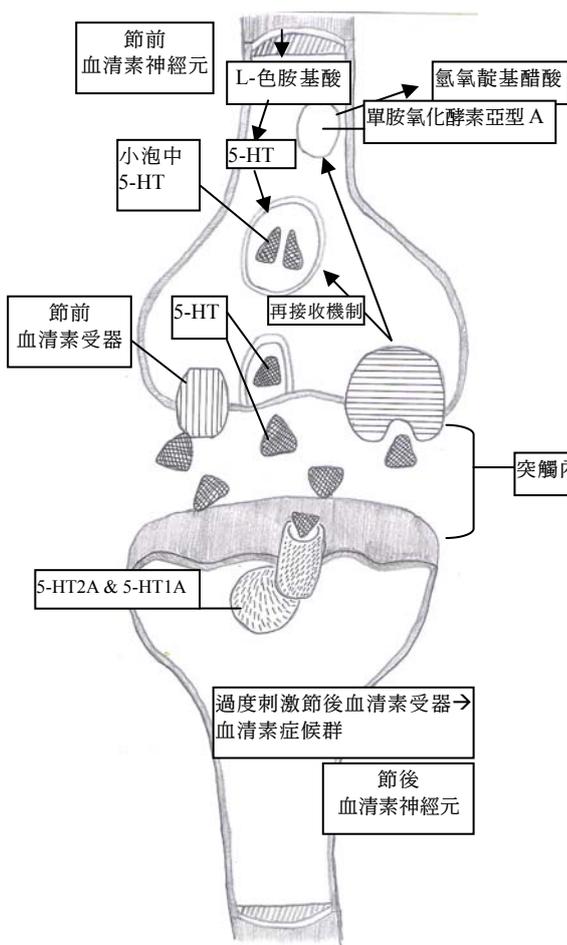


圖 4. 血清素的生物合成與代謝^[5]

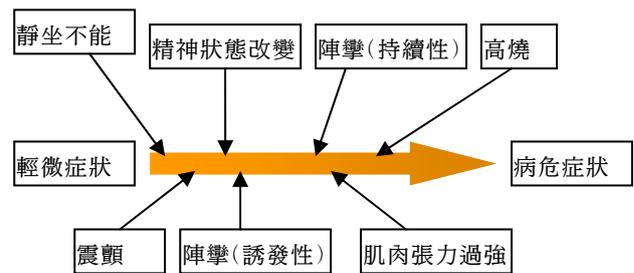


圖 5. 血清素症候群臨床表現的嚴重度^[5]

血清素症候群的臨床症狀表現可以很輕微也可能致命；垂直的箭頭表示在疾病演進過程中各種症狀出現的時間點

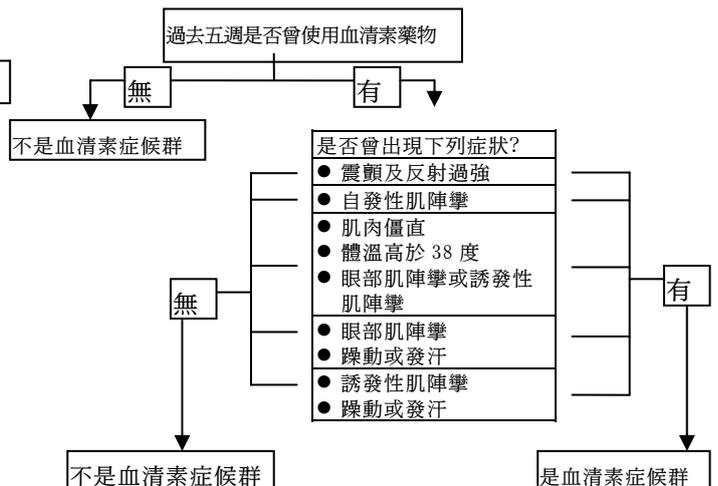


圖 6. 血清素症候的診斷流程^[5]

- 陣攣與反射過強這類神經肌肉表現對於血清素症候群有高度的診斷價值，使用血清素藥物的病患合併發生上述症狀時，血清素症候群之診斷即可成立。
- 臨床醫師需注意肌肉僵直(muscle rigidity)有可能遮蔽其他的神經肌肉表現而模糊了診斷。

血清素症候群的臨床表現包括神經肌肉失常、自主神經過度興奮與精神狀態改變。^[2,3,5]其中神經肌肉失常主要的表現為陣攣、肌肉僵直、震顫及反射過強。自主神經過度興奮的表現主為盜汗、發燒、腹瀉、血壓上升及心搏過速等。精神狀態改變包括了精神混亂、定向感喪失、興奮、躁動(agitation)、嗜睡及昏迷等。^[3,5]血清素症候群的臨床症狀表現範圍很大，由輕微個案的震顫與腹瀉至肌肉僵直或陣攣、反射過強、高燒、甚至散發性血管內凝血、及器官衰竭均可能出現。^[1,2,5]這些表現並不一定會全部出現，症狀表現的差異性很大，可以很輕微也可能致命。有些嚴重的症狀也可能會遮蔽其他的臨床表現，例如嚴重的肌肉高張可能會掩蓋震顫以及反射過強。因此有些非典型的病患或是較輕微的患者其診斷相當困難(圖 5)。^[3,5]

血清素症候群目前並沒有實驗室檢查可作為確診工具，^[1,5]導致此症狀的藥物濃度檢測通常也顯示於治療範圍之內。診斷主要依據臨床表現、藥物使用史、以及停藥後症狀是否解除。有些長效型藥物交互作用影響的時間可長達五週，換言之停藥五週內仍可能發生血清素症候群(圖 6)。^[5]1991 年 Sternbach 首先提出血清素症候群診斷標準，^[12]包括：1.最近開始服用血清素類藥物或增加其劑量；2.排除其他可能的致病因子(如感染、藥物濫用或戒斷症候群等)；3.最近沒有增加抗精神病(neuroleptic agent)藥物的使用；及 4.下列十項症狀最少出現三項：精神狀態改變、躁動、陣攣、反射過強、盜汗(diaphoresis)、寒顫(shivering)、腹瀉、震顫、運動失調(incoordination)及發燒。^[13]杭特地區毒物藥物鑑識部門(Hunter Area Toxicology Services)於 2003 年提出杭特血清素毒性診斷標準，建議利用下列項目來幫助診斷，包括自發性陣攣(spontaneous clonus)、誘發性陣攣(inducible clonus)、眼部陣攣(ocular clonus)、躁動、盜汗、震顫、反射過強及體溫高於攝氏 38 度(圖 6)。^[13]杭特血清素毒性診斷準則是目前較精確的血清素症候群診斷標準，其敏感性(sensitivity)達到 84%，特異性(specificity)達到 97%，和之前的 Sternbach 診斷標準相比，杭特診斷標準比較不會忽略早期，或症狀輕微的血清素症候群。^[13]

血清素症候群的鑑別診斷包括：惡性抗精神病藥物症候群、惡性高溫(malignant hyperthermia)及甲狀腺風暴等。^[5]惡性抗精神病藥物症候群是因為使用抗精神病藥物或是其他可能阻斷多巴胺路徑的藥物(如 metoclopramides)所發生的嚴重併發症，或是因為突然停藥(如抗帕金森氏症的藥物)所造成。^[14]其病理機轉雖未完全釐清，但一般認為與中樞神經系統多巴胺受體阻斷及交感神經活性增加(sympathoadrenal

hyperactivity)有關。臨床表現主為肌肉僵直、高燒、神智不清及自主神經失調(流汗、血壓及心跳不穩)。^[15]血清素症候群及惡性抗精神病藥物症候群二者的症狀表現非常近似，臨床上二者極難區分。血清素症候群的病患較易出現陣攣及反射過強，而抗精神病藥物症候群則以肌肉僵直、高燒及自主神經失調為主要表現，且較易併有白血球增加、肌甘酸及肝氨基轉化酶上升。^[15]值得注意的是二者的藥物使用史及致病機轉並不相同，治療方法也不一樣。^[5]至於惡性高溫則發生於基因變異的少數病患，例如第 19 對染色體(19q13.1-13.2)上的 RYR1 (ryanodine receptor) gene，出現 C1840T、C487T、G7297A 及 G1021A 突變。^[16,17]病患在接受全身麻醉之後引起肌肉代謝劇增，造成肌肉僵直及橫紋肌溶解(rhabdomyolysis)。臨床上可觀察到發燒、心搏過速、心律不整、肌肉僵硬、血液中肌甘酸的濃度增高且體內二氧化碳濃度上升。病情進展一般相當快速，且死亡率很高。甲狀腺風暴因身體的新陳代謝速率增加，臨床表現發燒、心搏過速、血壓上升、噁心、腹瀉及躁動等。在本病例中病患主要以發燒、肌肉陣攣、盜汗及震顫發抖來表現，其實驗室檢查則大致正常。再加上先前病患並未服用包括抗精神病藥物或是其他可能阻斷多巴胺路徑的藥物，也沒有接受局部或全身麻醉，因此排除其他可能的鑑別診斷。

血清素症候群的治療是應立即停止使用任何會增加血清素活性的藥物，一般而言在停藥 24 小時內即會顯著改善，不過仍然有少數致死案例報告。^[1,5]因此對於嚴重的個案，除了及早確立診斷並停用藥物之外，並應適當給予支持性療法，如給予靜脈輸液並維持生命徵象穩定。也有學者建議可給予血清素拮抗劑，如 cyproheptadine HCl。^[1,3,5]對於躁動或肌肉陣攣厲害的病患，通常不建議約束病人，因為如此一來會使得肌肉等長收縮增加，進一步造成乳酸中毒及發熱。此時可使用苯二氮平(benzodiazepine)類藥物來使病患鎮靜，^[2,5]但對於嚴重的病人可能須使用非極性的肌肉鬆弛劑，如 vecuronium 以快速讓肌肉完全癱瘓，之後則要必須給予插管及呼吸器。^[3,5]本病例臨床症狀相對較為輕微且生命徵象穩定，在停用 tramadol 與 fluoxetine 之後，病患的症狀也很快得到緩解。

本病例報告中的病患以急性雙下肢癱瘓無力合併感覺缺失，解尿障礙及深部肌腱反射增強表現，符合急性橫斷性脊髓炎的臨床症狀。急性橫斷性脊髓炎屬於急性橫斷性脊髓病變(acute transverse myelopathy)的一種，由脊髓局部發炎所引起，造成神經去髓鞘化以及神經元受損。^[18]急性橫斷性脊髓病變的原因通常分為兩大類：壓迫性及非壓迫性，壓迫性的脊髓病變包括

外傷及脊髓內外腫瘤，非壓迫性的脊髓病變包括脊髓缺血、脊髓發炎、多發性硬化症、放射線暴露、感染或系統性疾病所造成的併發症(例如紅斑性狼瘡)。^[18]本病患並無近期感染或接種疫苗的病史，亦無外傷或已知之系統性疾病，影像檢查顯示無腫瘤或其他壓迫脊髓之病灶，亦無脊髓缺血梗塞之證據，因此臨床診斷為急性橫斷性脊髓炎。本病例的病徵為首次發作，因此尚未達到診斷多發性硬化症的確認標準(Poser or McDonald's criteria)，^[19-21]但由於在其腦部及脊髓核磁共振影像上顯示有多處神經去髓鞘病灶，因此临床上仍高度懷疑是多發性硬化症第一次發作。至於為何對類固醇及血漿置換術治療反應不佳，有可能是因為病患遲至發病第七天才接受第一次的類固醇注射，至發病第十天時才住院接受較積極的治療，因此延誤治療時機。病患於發病後最初三星期內，其脊髓神經去髓鞘病灶其實有擴大惡化之情形，一開始最主要影響胸椎，至最後一次(發病第二十天)的脊髓核磁共振顯示其病灶擴展至頸椎脊髓及腰椎整個脊髓末端。Zéphir 等人曾報告神經去髓鞘疾病(demyelinating disease)，起初以中樞神經症狀表現，後來延伸至周邊神經病變。^[22]Sharma 等人也曾報告多發性硬化症病患合併周邊神經根及神經病變(polyradiculoneuropathy)的臨床表現、影像及電學診斷之變化。^[23]雖然相關的發生率目前仍無確切的報告，其發生一般認為是因為在中樞神經的發炎過程及免疫反應，可能造成血腦障蔽或血液-神經障蔽(blood-nerve barrier)的缺口，或是可能和形成類似周邊神經髓鞘之自體抗原(autoantigen)有關。^[22]Di Trapani 等人認為中樞及周邊神經具有共同的髓鞘抗原、內皮細胞變化以及黏附分子(adhesion molecule)的表現，因此中樞神經及周邊神經都發生去髓鞘的情況。^[24]這些或許也可以解釋為何本病患雙下肢深部肌腱反射一開始是增加，但後來消失，且其膀胱表現為下運動神經元病灶。

多發性硬化症為临床上病患失能常見的病因之一，其主要病理變化為中樞神經去髓鞘化。臨床症狀表現相當多樣化，包括：肢體無力、感覺缺損、視神經炎引起視力喪失、平衡障礙、肢體麻痺疼痛、大小便功能失調、對熱敏感、疲勞、憂鬱、認知功能受損及癲癇等。^[25]多發性硬化症病患併發憂鬱症的比例相當高，根據文獻報告其發生率可高達 56%。^[26]憂鬱症發生的危險因子包括疾病的病程時間長且易復發、藥物的副作用、身體功能的障礙、認知功能缺陷等。^[27,28]也有學者認為多發性硬化症會引起中樞神經的發炎反應，而發炎細胞所產生的細胞激素(cytokine)會破壞血腦障壁及影響腦內神經傳導物質，最主要是血清素和

正腎上腺素(norepinephrine)，二者皆與憂鬱症的形成有關。^[29]例如干擾素 α 與中樞神經系統的血清素代謝有關，會降低其可利用率。在動物實驗中，第一型介白質(interleukin 1)會活化正腎上腺素(noradrenergic)系統，這也可能是細胞激素引發憂鬱症的一條路徑。^[29]其中腦部某些特定部位與憂鬱症的形成較為相關，如邊緣系統皮質及下皮質區間失去聯繫、^[30,31]額葉、^[31]頂葉白質的病灶及顳葉病灶等均曾被報告。^[28,30-33]

疼痛是罹患脊髓炎與多發性硬化症的病患常需面對的另一個棘手問題，據估計其發生率約 44%至 80%，^[34,35]包括神經痛、骨骼肌肉疼痛、肌痙攣疼痛及三叉神經痛等。在 Grasso 等人的研究中，多發性硬化症合併神經痛的病患佔 33.5%，且疼痛之產生與性別、發病年齡、障礙程度、疾病時間以及病程無關。^[36]由於憂鬱及疼痛均為脊髓炎與多發性硬化症相當常見的併發症，而血清素藥物在這方面臨床使用相當普遍，病患很可能因此接受兩種或多種血清素藥物治療，此時稍加不慎即可能進一步發生血清素症候群。在本病例中，病患即因憂鬱及肢體麻痺而併用 fluoxetine 及 tramadol 兩種血清素藥物。

急性橫斷性脊髓炎或多發性硬化症的病人合併血清素症候群可能造成診斷上更加的困難。本病患臨床表現為胸椎第四節以下癱瘓及下運動神經元神經性膀胱，其雙下肢肌力零分，且反射及肌張力消失。在此情況下有可能造成部分血清素症候群的症狀，如肌肉僵直、陣攣及反射過強等，表現較不明顯或誤以為以上這些症狀是病人由低張力期(flaccid stage)進展至高張力期(spastic stage)的正常表現，如此則可能延誤了治療時機。對於多發性硬化症的患者而言，其中樞神經髓鞘發炎反應對熱相當敏感，高燒可能會造成神經學症狀惡化或疾病復發。因此血清素症候群所造成的反覆高燒對於多發性硬化症的病人而言，尤其應盡可能避免。本病患血清素症候群的主要表現為發燒、盜汗、震顫發抖、腸胃不適及肌肉陣攣。至於肌肉僵直及反射過強等則較不明顯，推測應與病患處於雙下肢低張力狀態有關。以上這些症狀在停用 fluoxetine 及 tramadol 後很快即得到緩解，且後續追蹤近一年，病患仍處於雙下肢低張力的狀態，但未曾再發生類似的症狀。

結 論

血清素症候群診斷不易，其臨床症狀表現範圍很大。對於急性橫斷性脊髓炎或多發性硬化症合併感覺、運動功能缺損的病患而言，血清素症候群的部分症狀可能會被遮蔽，或誤判為脊髓病灶之表現，這些

都讓早期診斷更加困難。臨床上若合併使用兩種或多種血清素藥物時應相當謹慎小心，並隨時監測血清素症候群的症狀發生。及早確立診斷並停用藥物，才能讓病患有較好的預後。

參考文獻

1. Sampson E, Warner JP. Serotonin syndrome: potentially fatal but difficult to recognize. *Br J Gen Pract* 1999;49: 867-8.
2. Ener RA, Meglathery SB, Van Decker WA, et al. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Med* 2003;4:63-74.
3. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med* 1998;16:615-9.
4. von Bohlen und Halbach O, Demietzel R. Neurotransmitters and neuromodulators: handbook of receptors and biological effects. Weinheim: Wiley-VCH; 2002. p.107-15.
5. Boyer ED, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112-20.
6. Lamfumey L, Hamon M. 5-HT₁ receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2004;3:1-10.
7. Jacobs BL, Fornal CA. 5-HT and motor control: a hypothesis. *Trends Neurosci* 1993;16:346-52.
8. Leonard BE. Serotonin receptors-where are they going? *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9SI:7-17.
9. Blin J, Baron JC, Dubois B, et al. Loss of brain 5-HT₂ receptors in Alzheimer's disease. *Brain* 1993;116:497-510.
10. Miller DB, O'Callaghan JP. Elevated environmental temperature and methamphetamine neurotoxicity. *Environ Res* 2003;92:48-53.
11. Rusyniak DE, Tandy SL, Hekmatyar SK, et al. The role of mitochondrial uncoupling in 3,4-methylenedioxymethamphetamine mediated skeletal muscle hyperthermia and rhabdomyolysis. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313:629-39.
12. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:705-13.
13. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003;96:635-42.
14. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth* 2000;85:129-35.
15. Velamoor VR. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention, and management. *Drug Saf* 1999;19: 73-82.
16. Wappler F, Fiege M, Steinfath M, et al. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology* 2001; 94:95-100.
17. Loke J, MacLennan DH. Malignant hyperthermia and central cord disease: disorders of Ca²⁺ release channels. *Am J Med* 1998;104:470-86.
18. Roman GC. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002;59:499-505.
19. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
20. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
21. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
22. Zéphir H, Stojkovic T, Latour P, et al. Relapsing demyelinating disease affecting both the central and peripheral nervous systems. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1032-9.
23. Sharma KR, Saadia D, Facca AG, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with multiple sclerosis. *J Clin Neuromusc Dis* 2008;9: 385-96.
24. Di Trapani G, Canevale A, Cioffi RP, et al. Multiple sclerosis associated with peripheral demyelinating neuropathy. *Clin Neuropathol* 1996;15:135-8.
25. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372:1502-17.
26. Brown RF, Valpiani EM, Tennant CC, et al. Longitudinal assessment of anxiety, depression, and fatigue in people with multiple sclerosis. *Psychol Psychother* 2009;82: 41-56.
27. Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14:691-724.
28. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:1139-51.
29. Gold SM, Irwin MR. Depression and immunity:

- inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:309-20.
30. Sabatini U, Pozzilli C, Pantano P, et al. Involvement of the limbic system in multiple sclerosis patients with depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1996;39:970-5.
31. Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis: a clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 2001;248:416-21.
32. Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA, et al. Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport* 2000;11:1153-8.
33. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, et al. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 2004;62:586-90.
34. Hirsh AT, Turner AP, Ehde DM, et al. Prevalence and impact of pain in multiple sclerosis: physical and psychologic contributors. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:646-51.
35. Ehde DM, Osborne TL, Jensen MP. Chronic pain in persons with multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005;16:503-12.
36. Grasso MG, Clemenzi A, Tonini A, et al. Pain in multiple sclerosis: a clinical and instrumental approach. *Mult Scler* 2008;14:506-13.

Serotonin Syndrome in Acute Transverse Myelitis: A Case Report

Pei-Chun Hsieh,¹ Jo-Tong Chen,^{1,2} Ta-Shen Kuan,^{1,2} Shu-Min Chen^{1,2}

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, National Cheng Kung University Hospital, Tainan;

²Department of Physical Medicine and Rehabilitation, College of Medicine,
National Cheng Kung University, Tainan.

Numerous serotonergic drugs have been increasingly used in recent years to treat depression, pain, insomnia and obesity. However, concomitant use of these drugs may cause serotonin syndrome. The three main clinical features of serotonin syndrome are neuromuscular abnormalities, autonomic hyperactivity, and mental status changes. A wide variety of the clinical presentations range from: very mild symptoms such as tremor, diarrhea, muscle rigidity, or clonus, and hyperreflexia; to fatal consequences such as disseminated intravascular coagulation or multiple-organ failure. Symptoms resolve spontaneously after prompt discontinuation of the precipitating medication. The diagnosis is based on clinical presentation, history of medication, and resolution after discontinuing the causative agents.

We reported a 27-year-old female patient with acute transverse myelitis, suspected to be the first episode of multiple sclerosis, complicated with T4 flaccid paraplegia, and lower motor neuron type neurogenic bladder. The patient began to develop clonus, diaphoresis, shivering, and fever episodes after fluoxetine and tramadol were administered for depression and neuropathic pain. The patient's symptoms resolved rapidly after discontinuation of the above medications. No similar symptoms were found in the following year. This paper describes the clinical features of serotonin syndrome and reviewed related literature. (Tw J Phys Med Rehabil 2011; 39(1): 59 - 68)

Key Words: acute transverse myelitis, multiple sclerosis, serotonin syndrome