

成醫藥誌



發行人：李 經 維

總編輯：鄭 靜 蘭

主 編：藥品諮詢組

地 址：台南市勝利路 138 號

電 話：(06) 2353535 轉 2515

<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu><http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>

Pharmacy Forum

藥物不良反應報告： 疑似 linezolid 引起之血清素症候群

王馨漩、陳柏翰

前言

血清素主要存在胃腸道、血小板和中樞神經系統中，具有調節心情、認知學習、體溫和腸胃道消化的功能。而血清素症候群 (serotonin syndrome) 是因為中樞和周邊神經突觸間隙的血清素濃度過高而引發之中毒反應並可能危及生命，其臨床特徵包括高燒、精神狀態改變及神經肌肉組織過度活化等。血清素症候群可能是因併用多種藥品或藥品交互作用而導致血清素過量。本文將討論一疑似併用 linezolid 及 tramadol 引起血清素症候群的案例報告。

案例簡介

65 歲女性病人，身高 143.5 cm，體重 57.4 kg，過去病史包括子宮頸癌、深層靜脈栓塞、泌尿道感染、康復型 B 型肝炎，先前曾對 carboplatin 過敏。由於子宮頸癌惡化，入院接受第二次化療，此次療程為 topotecan 0.75 mg/m² 連續施打 3 天，以及 paclitaxel 175 mg/m² 施打 1 天，因白血球較低，劑量調降 50%，實際給藥為 topotecan 0.57 mg/dose，以及 paclitaxel 133.88 mg/dose，在化療療程的第 3 天中午病人出現噴射性嘔吐，吐出大量水分及食物殘渣，並主訴腹痛程度為 5 分，醫師評估過後給予 metoclopramide 10 mg 及 tramadol 50 mg 靜脈輸注治療，後續未再出

現嘔吐情形。隔天傍晚 6 點出現高燒 (體溫 38.1°C) 伴隨疲倦，懷疑病人之前的泌尿道感染復發，根據過去細菌檢查報告及抗生素敏感性試驗，給予 linezolid 600 mg 靜脈輸注，給藥後約 5 小時病人出現高燒、全身發汗、躁動、失眠、手腳顫抖及肌肉反射增強的情況，隨後依醫囑給予 propacetamol 1 g 且經檢視病人用藥及病況後，懷疑為 linezolid 及 tramadol 合併使用導致之血清素症候群，故停用 tramadol 並將 linezolid 改為 daptomycin 500 mg QD 靜脈輸注，停藥 2 天後，上述不適的情形獲得改善。

案例評估

評估本案例過去病史與入院臨床表現，排除抗精神病藥物惡性症候群 (neuroleptic malignant syndrome)、甲狀腺風暴 (thyroid storm)、感染性腦炎、急性錐體外症候群 (acute extrapyramidal syndromes)、惡性高熱 (malignant hyperthermia) 以及中毒之可能性，懷疑是 linezolid 引起之血清素症候群。以 Naranjo scale 評估由 linezolid 導致血清素症候群的可能性為 7 分，屬於極可能 (表一)。此病人因癌症疼痛問題，常規使用口服 tramadol/acetaminophen 1 tab QID，在化療療程第 3 天也使用針劑 tramadol 緩解腹痛，後續併用 linezolid 發生血清素症候群。Naranjo scale 問題 5，因單用 tramadol 時並沒有發生不良反應，是併用兩種以上 serotonergic 藥品後才發生，因此評為“否”。懷疑是 linezolid 併用 tramadol 引起的血清素症候群，故針對

此病人於醫囑系統中將 linezolid 設置為「禁止開立」，以預防未來再發生類似之不良反應。

討論

一、文獻回顧

血清素症候群屬於 type A（與藥物特性相關）的不良反應，主要機轉為中樞和周邊神經系統之突觸間隙的血清素濃度過高，進而引發 5-HT 受體的過度活化，並可能危及生命的臨床反應。此反應會在藥物使用後約 24 小時內發生，且在停藥後約 48 小時內緩解。可能的成因為合併多種藥品或藥品交互作用。可能導致血清素症候群藥品：單胺氧化酶抑制劑（monoamine oxidase inhibitor, MAOI）、抗憂鬱劑（例如 selective serotonin reuptake inhibitor, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, dopamine-norepinephrine reuptake inhibitors 等）、非典型抗精神病藥、鴉片類藥物以及部分抗生素（如 linezolid, ciprofloxacin）等 [1]。

根據 2023 年 Savanna SanFilippo 等人所發表的一篇系統性文獻回顧與統合分析[2]，評估 linezolid 併用其他 serotonergic 類藥品與單用，血清素症候群的發生率是否較高。結果發現併用比單用 linezolid 發生血清素症候群的勝算比為 1.78，且達顯著差異(OR=1.78, 95% CI [1.04, 3.02])。

此外，美國食品藥物管理局（FDA）藥品安全通訊也曾發布過相關訊息[3]，建議 linezolid 不要與其他 serotonergic 類抗精神病藥物併用，除下列 2 種緊急情況才併用：治療 vancomycin-resistant *enterococcus faecium* 與院內肺炎及複雜性皮膚和皮膚結構感染，包括由 methicillin - resistant *staphylococcus aureus* 引起的感染。

二、處置建議

當發生血清素症候群時，需停用可能導致不良反應的藥物、給予支持性療法（包含氧氣及輸液補充）、給予 benzodiazepine 控制病患的激動反應，必要時也可給予 5-HT_{2A} 受體拮抗劑（cyproheptadine）控制體溫過高及自律神經失調的情況 [1]。

結論

Linezolid 引起的血清素症候群可能引發致命的臨床反應，危險因子包括合併多種藥品及藥品交互作用。本案例經評估後疑似為 linezolid 併用 tramadol 引起血清素症候群。當病患出現相關症狀時，須立即停用可疑藥品，並給予支持性療法及症狀治療藥物。

參考文獻

1. William J Scotton et al. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *International Journal of Tryptophan Research*. 2019 Sep 9;12:1178646919873925.
2. SanFilippo, S., Turgeon, J., Michaud, V., Nahass, R. G., & Brunetti, L. (2023). The Association of Serotonin Toxicity with Combination Linezolid-Serotonergic Agent Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacy (Basel, Switzerland)*, 11(6), 182. <https://doi.org/10.3390/pharmacy11060182>
3. 衛生福利部食品藥物管理署。（2011）。*Linezolid 成分藥品安全資訊風險溝通表*。
4. Shouan, A., Kumar, R., Lal, V., & Grover, S. (2020). Linezolid-induced serotonin syndrome. *Industrial Psychiatry Journal*, 29(2), 345–348. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_37_19

5. Masbough, F., Roshanzamiri, S., Rahimi, M., Sahraei, Z., & Evini, P. E. T. (2022). Serotonin syndrome due to concomitant use of linezolid and methadone. *Clinical Case*

Reports, 10(11), e6341.

<https://doi.org/10.1002/ccr3.6341>

表一、Naranjo scale評估結果

1.此不良反應是否有研究報告確定？	是(+1)	否(0)	不知(0)
2.此不良反應是否發生於服藥之後？	是(+2)	否(-1)	不知(0)
3.當停藥或使用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	是(+1)	否(0)	不知(0)
4.停藥一段時間再重新使用該品項，同樣的不良反應是否再度發生？	是(+2)	否(-1)	不知(0)
5.有沒有其他原因(此藥以外)可以引起同樣之不良反應？	是(-1)	否(+2)	不知(0)
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	是(-1)	否(+1)	不知(0)
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	是(+1)	否(0)	不知(0)
8.對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	是(+1)	否(0)	不知(0)
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	是(+1)	否(0)	不知(0)
10.此項不良反應是否有客觀的證據？	是(+1)	否(0)	不知(0)
≥9分：確定；5-8分：極可能；1-4分：可能；≤0分：存疑	總分：7分，極可能		

表二、相關案例報告文獻比較表

	本案例	文獻案例 1 [4]	文獻案例 2 [5]
年齡/性別	65 歲/女性	70 歲/女性	60 歲/男性
感染症	泌尿道感染	肺炎	肺炎
Linezolid 劑量	600 mg STAT IV	600 mg Q12H IV	600 mg Q12H IV
潛伏期	4-5 小時	6-7 小時	48 小時
併用 serotonergic 類藥品	Tramadol	N/A	Methadone
處置	停用可疑藥品	停用可疑藥品、支持性療法、cyproheptadine	停用可疑藥品、輸液補充、benzodiazepine、cyproheptadine
多久緩解	48 小時	48 小時	48 小時