

[短 報]

難渋する神経障害性疼痛・しびれに対してデュロキセチンが 著効した子宮体がん椎骨転移症例

祝 千佳子^{*1} 今井 哲司^{*1} 高折 彩^{*2} 馬場 長^{*2}
万代 昌紀^{*2} 中川 貴之^{*1}

^{*1} 京都大学医学部附属病院薬剤部

^{*2} 京都大学医学部附属病院産科婦人科

(2021年1月29日受理)

【要旨】 神経障害性疼痛・しびれを有する子宮体がん椎骨転移患者に、オキシコドンおよびプレガバリンを投与したが、再燃を繰り返した。デュロキセチンを追加したところ、最大 Numeric Rating Scale (NRS) 10 の痛みとしびれがいずれも 0 となり、1 カ月以上維持できた。この間にオキシコドンの減量を試みたところ、痛みは NRS 10 に再燃したが、しびれは 0 で維持できた。デュロキセチンはがん患者における難治性のしびれに有効であることが示唆された。

キーワード：デュロキセチン, がん性疼痛, しびれ

緒 言 症 例

がん性疼痛をもつがん患者の 33% は神経障害性疼痛 (NP : neuropathic pain) を有すると言われており¹⁾、患者の Quality of Life (QOL) は低下し、治療に難渋することが多い。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI : serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor) のデュロキセチン (DLX) は、非がん性の NP や化学療法誘発性末梢神経障害 (CIPN : chemotherapy-induced peripheral neuropathy) に対して有効性を示すことが知られているが²⁻⁵⁾、がん起因する NP への効果を検討した報告は限られている⁶⁾。今回、オキシコドン (OXY) とプレガバリン (PGL) の投与では対処できない耐え難い痛みやしびれを有する子宮体がん椎骨転移患者に対して、DLX の投与がしびれに著効した 1 症例を経験したので報告する。なお、本症例報告は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に該当する臨床研究ではないが、外科系関連学会協議会の「症例報告を含む医学論文及び学会研究発表における患者プライバシーに関する指針」を遵守し、患者本人に同意を得たうえで、当院の倫理規定に従い患者データは個人情報保護に十分配慮し個人が特定できないように管理した。

1. 患者 : 59 歳, 女性.
2. 主訴 : 右腰部・下肢痛としびれ.
3. 既往歴 : なし.
4. 現病歴 : 2016 年 1 月に子宮体がん IIIC2 期と診断し、術前療法 (アドリアマイシン・シスプラチン 3 クール) 後、子宮全摘出・両側付属器切除術および術後補助療法 (パクリタキセル・カルボプラチン 5 クール) を施行したが、同年 8 月に傍大動脈のリンパ節増大を認め、強度変調放射線治療を施行した。2018 年 3 月に右腰痛が出現し、近医でトリガーポイント注射施行されたが無効であった。3 カ月後に、当院 MRI にて L1-2 レベルの椎体右横リンパ節・椎骨再発を認め、入院となった。
5. 臨床経過 (図 1)

本症例の症状は、再発に伴うがん性疼痛・しびれであり、デルマトームと一致していた。また以前の化学療法によるしびれの残存ではなかった。「想像できる最大のしびれの強さ」を 10 として、痛みとは別に NRS でしびれの評価も行った。入院前の 2 カ月間、NRS 8 の痛みとしびれにより歩行・仰臥位・側臥位は困難であり、坐位で 1-2 時間ごとの覚醒を繰り返す不眠に陥るなど QOL は著しく低下していた。標準療法はすべて施行後の再発であり、痛みを緩和し、治療に参加することが治療目標であった。

【経過 1】 治療参加を目標に痛み・しびれのコントロール開始

OXY を導入し 60 mg/day まで増量すると、痛みは NRS 6 ~ 8 が 0 ~ 1 となり側臥位での睡眠が可能となり、さら

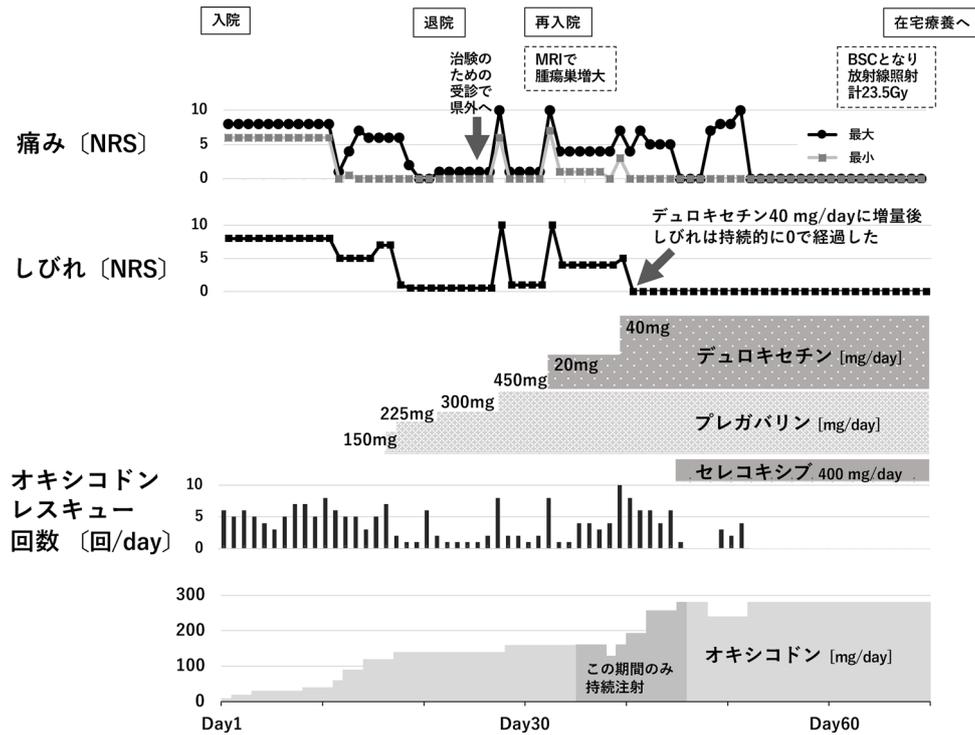


図1 臨床経過

に 120 mg/day まで増量すると、NRS 0 が長時間みられるようになった。一方、しびれは NRS 8 から 5～7 へ変化したのみだった。OXY を 140 mg/day に増量し、PGL を 150 mg/day で追加すると、しびれは NRS 0 に、痛みも NRS 0～1 に改善した。PGL を 300 mg/day に増量するとレスキューは 1 回/day となり、入院 23 日目には退院、28 日目には治験説明の受診のため県外への移動も可能となった。ところが、受診の翌日に痛み・しびれともに NRS 10 まで増強し、外来受診した。OXY 160 mg/day、PGL 450 mg/day まで増量することで、痛み・しびれともに NRS 0～1 に改善したが、5 日後には NRS 10 に増悪したため再入院となった。

【経過 2】 腫瘍増大による疼痛・しびれの増悪に DLX 追加

MRI にて L1-2 レベルの腫瘍巣の増大を認めた。クレアチニンクリアランス (CCr) は 50 mL/min 台 (Cockcroft-Gault 式で算出) であり、PGL の推奨量は 300 mg/day であるが、450 mg/day に増量後、一旦は効果を認めたため減量はしない方針とした。また、眠気も出ており、DLX 追加によるコントロールを考えた。DLX 20 mg/day を追加すると、痛みは NRS 8～10 から 1～4 に、しびれは NRS 10 から 4 に改善した。さらに DLX 40 mg/day に増量すると、翌日からしびれは NRS 0 となり著明な改善を示した。一方、痛みは再び NRS 4～7 となり、OXY 速放製剤によるレスキュー回数が 4～10 回/day となった。

OXY 服薬後に悪心を認めたため、一時的に OXY 注に変更し 280 mg/day まで増量したところ NRS 0 となった。非ステロイド性抗炎症薬は、再発当初から中等度の腎機能低下を認め使用を控えていたが、OXY の頻回レスキューによって悪心が出現したため、フルピプロフェン注射を一度使用したところ効果を認めた。そこで、OXY 注を内服に戻すタイミングでセレコキシブ 400 mg/day を追加したが、CCr は 50 mL/min 台で維持できた。DLX の追加、OXY 増量による眠気の増悪は認めなかった。また、DLX 追加による悪心を避けるためモサプリド 15 mg/day を併用したが、悪心の増悪は認めなかった。痛み・しびれともに NRS 0 で安定したため、OXY を 280 mg/day から 240 mg/day へ減量したところ、しびれは NRS 0 のまま維持できたが、痛みは NRS 10 まで増悪し、3 日後には 280 mg/day に戻した。その後、痛み・しびれともに NRS 0 で持続したが、右下垂足の出現や腫瘍増大による痛みの再燃を繰り返した経緯から、再入院後 21 日目に患者が Best Supportive Care を希望した。その後、痛みの再燃予防のため退院前に椎体部へ緩和的放射線照射を施行した。照射前から痛み・しびれなく過ごせる日が続き、患者の QOL は大きく改善した。死亡 10 日前に病状悪化はあったが、それまでは症状コントロールができ、買い物に出かけるなどの時間をもつことができた。退院後 60 日目に死去した。

考 察

DLXは第4世代の抗うつ薬であるが、非がん性のNPに対する有効性は多数報告されている^{2,3)}。一方、がん性疼痛に伴うNPに対する有効性を指摘した報告はほとんどない。DLXはNP薬物療法のアルゴリズムでは、Ca²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド(PGL, ガバペンチン)等とともに第一選択薬の位置付けにある⁷⁾。NPは単剤よりも複数薬剤での治療が優れているとされ⁸⁾、MatsuokaらはPGLとDLXの併用は鎮痛効果の増強に加え、PGLによる眠気を軽減できる可能性を指摘している⁶⁾。さらに、CIPNにおける痛みに対してDLXの有効性が報告されており^{4,5)}、国内外のガイドラインや手引き^{9,10)}でも、唯一エビデンスのある治療薬として挙げられている。一方、しびれに関する情報は極めて限られており、ビタミンB12製剤が汎用されるものの、NPに伴うしびれに対して推奨される薬剤はない。HirayamaらはCIPNに伴うしびれに対して、DLXの投与によりVASスコアが30%以上減少した患者が80%、50%以上減少した患者が60%みられたと報告しており⁵⁾、DLXがしびれに対しても有効である可能性がある。そこで、OXYとPGLのみでは無効となった痛み・しびれに対して、副作用の観点でも安全性の高いDLXを追加した。DLXの代表的な副作用として悪心・傾眠などが挙げられる¹¹⁾が、糖尿病性神経障害に対するアミトリプチリンとの二重盲検比較試験において、DLXのほうが眠気や口渇などの副作用の頻度は低いことが報告されている¹²⁾。今回、DLX開始による副作用は何も認めなかった。また、OXYを減量した際に、痛みはNRS 0から10へと増加したが、しびれはNRS 0のまま持続した。このことから、DLXがしびれの抑制に大きく寄与していたと考えられる。DLXは、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害作用による下降性抑制系の賦活作用に加え、脊髄後角グリア細胞のP2X4受容体や末梢神経における電位依存性Na⁺チャネルの阻害作用など多様な作用メカニズムを有することが明らかにされつつあり¹³⁾、これら複合的な機序がNP抑制作用に寄与している可能性がある。一方、しびれの発生メカニズムについてはほとんど明らかにされておらず、本症例でDLXが特にしびれに奏効した機序は不明である。

本症例で特記すべきことは、DLX 40 mg/day投与後からしびれをNRS 0で維持でき、苦痛の再燃を繰り返した患者のQOLが大きく改善したことである。このことから、

難渋するがん患者におけるしびれを有するNPの治療において、DLXが有効である可能性が示された。今後、がん患者のNP、特にしびれを伴う痛みに対するDLXの有効性に関して、さらに検討を重ねる必要があると考える。

利益相反：報告すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Garcia de Paredes ML, del Moral González F, Martiz del Prado P, et al. First evidence of oncologic neuropathic pain prevalence after screening 8615 cancer patients. Results of the On study. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 924-930.
- 2) Pritchett YL, McCarberg BH, Watkin JG, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: Response profile. *Pain Med.* 2007; 8: 397-409.
- 3) Konno S, Oda N, Ochiai T, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of duloxetine monotherapy in Japanese patients with chronic low back pain. *Sipine (Plzila Pa 1976)*. 2016; 41 (22): 1709-1717.
- 4) Smith EML, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *JAMA* 2013; 309: 1359-1367.
- 5) Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot randomized trial. *Int. J. Clin. Oncol.* 2015; 20: 866-871.
- 6) Matsuoka H, Makimura C, Koyama A, et al. Pilot study of duloxetine for cancer patients with neuropathic pain non-responsive to pregabalin. *Anticancer Res.* 2012; 32: 1805-1809.
- 7) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: Systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendation. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 162-173.
- 8) Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 7: CD008943.
- 9) Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38: 3325-3348.
- 10) がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き 2017年版. 日本サポーター学会編. 2017. 金原出版株式会社. 東京. p.40-42.
- 11) Bellingham GA and Peng PW. Duloxetine: A review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2010; 35: 294-303.
- 12) Kaur H, Hota D, Bhansali A, et al. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy. A randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 818-822.
- 13) 新庄勝浩, 川口義治. 慢性疼痛に対するデュロキセチンの中枢および末梢レベルでの鎮痛作用メカニズム. *新薬と臨* 2020; 69: 267-274.

Effect of Duloxetine on Severe Numbness Accompanied with Neuropathic Cancer Pain in Endometrial Cancer with Bone Metastases: A Case Report

Chikako IWAI,^{*1} Satoshi IMAI,^{*1} Aya TAKAORI,^{*2} Baba TSUKASA,^{*2}
Masaki MANDAI,^{*2} and Takayuki NAKAGAWA^{*1}

^{*1} Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Kyoto University Hospital,
54 Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

^{*2} Department of Gynecology and Obstetrics, Kyoto University Hospital,
54 Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

Abstract: A patient with bone metastasis in endometrial cancer experienced unbearable neuropathic pain and numbness while being treated with submaximal doses of oxycodone and pregabalin. Both numerical rating scales (NRSs) of pain and numbness were decreased from 10 to 0 after duloxetine treatment, and remained for more than 1 month. When the dose of oxycodone was reduced, neuropathic pain recurred to 10 on NRS, while numbness remained 0. This suggests that duloxetine is effective in treating severe numbness accompanied with neuropathic cancer pain.

Key words: duloxetine, cancer pain, numbness