

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	DuloxetineとMirogabalinの併用が有効と思われた糖尿病治療誘発性神経障害の1例
別タイトル	A Case of Treatment induced Neuropathy of Diabetes for Which Combination of Duloxetine and Mirogabalin Was Considered to Be Effective
作成者（著者）	五日市, 敬 / 三上, 美和子 / 成田, まゆみ / 佐々木, 桂 / 塩越, 知亜季 / 西澤, 愛子 / 山崎, 由希子
公開者	東邦大学医学会
発行日	2021.06.01
ISSN	00408670
掲載情報	東邦医学会雑誌. 68(2). p.53-58.
資料種別	学術雑誌論文
内容記述	症例
著者版フラグ	publisher
JaLCDOI	info:doi/10.14994/tohoigaku.2020_022
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD30164966

Duloxetine と Mirogabalin の併用が有効と思われた 糖尿病治療誘発性神経障害の 1 例

五日市 敬* 三上美和子 成田まゆみ
佐々木 桂 塩越知亜季 西澤 愛子
山崎由希子

五日市内科医院

要約：症例は 63 歳，女性．糖尿病罹病歴 6 年，前医で HbA1c 14.1% と高値であった．当院でインスリン療法開始 4 か月後 HbA1c 6.9% まで改善し，翌月に鋭い痛みが腹部から両大腿部，両手指に出現し，糖尿病治療誘発性神経障害 (treatment-induced neuropathy of diabetes : TIND) と診断した．血糖降下薬を減量し pregabalin の単独投与は無効であったが，duloxetine に mirogabalin を併用したところ症状が改善した．

長期間にわたって高血糖状態であった糖尿病患者を治療する際には，TIND の発症を予防するために緩徐な血糖コントロールを行う必要がある．

東邦医学会誌 68(2) : 53-58, 2021

索引用語：治療誘発性神経障害，糖尿病，デュロキセチン，ミロガバリン

はじめに

糖尿病治療誘発性神経障害 (treatment-induced neuropathy of diabetes : TIND) は，急激な血糖コントロールの後に有痛性の神経症状を呈する糖尿病合併症である．

TIND は激痛のため不眠，食欲低下，うつ状態をしばしば伴い，患者の QOL を著しく損ない，しかも難治性であるため，臨床的に重要な問題である¹⁾．

今回われわれは，Ca²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドである pregabalin の単独投与が無効であったが，SNRI である duloxetine に 2019 年に上市された Ca²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドである mirogabalin を併用したところ症状が改善した TIND の一例を経験したので，文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：63 歳，女性

主訴：血糖コントロール不良

現病歴：平成 26 年頃，上気道炎に罹患し前医を受診し

た際に糖尿病を指摘され，経口血糖降下薬が開始された．vildagliptin 100 mg, glimepiride 1 mg で治療されていたが，HbA1c 14.1% と血糖コントロールが不良のため，平成 30 年 12 月 25 日当院を紹介受診となった．過去最大体重は 30 歳時 83 kg, 20 歳時は 50 kg, 最近の 1~2 年間に 10 kg 体重が減少した．

既往歴：34 歳 腰椎椎間板ヘルニア 手術

62 歳 歯周病

家族歴：父が膀胱癌で他界

飲酒：なし

喫煙：10 本/日

職業：なし

初診時身体所見：身長 158.8 cm 体重 69.1 kg BMI 27.4

血圧 164/91 mmHg 脈拍 101/分

眼瞼結膜 貧血なし 眼球結膜 黄染なし

胸部 心音 純 呼吸音 清

腹部 平坦かつ軟 圧痛なし 肝脾触知せず

〒036-8023 青森県弘前市植田町 8

*Corresponding Author: tel: 0172-35-4666

e-mail: itsukaichi51@lake.ocn.ne.jp

DOI: 10.14994/tohoigaku.2020-022

受付：2020 年 9 月 20 日，受理：2020 年 11 月 9 日

東邦医学会雑誌 第 68 巻第 2 号，2021 年 6 月 1 日

ISSN 0040-8670, CODEN: TOIZAG

表1 初診時検査所見

血算		生化学		尿一般	
WBC	6800 / μ L	Alb	4.2 g/dL	pH	6
RBC	565×10^4 / μ L	T-Bil	0.3 mg/dL	糖	(3+)
Hb	16.1 g/dL	AST	17 U/L	蛋白	(+)
Ht	49.1 %	ALT	30 U/L	潜血	(-)
Plt	22.1×10^4 / μ L	ALP	460 U/L	ケトン体	(-)
		γ -GT	276 U/L	尿沈渣	
		ChE	434 U/L	赤血球	3-5 /1 視野
		T-Cho	204 mg/dL	白血球	10-20 /1 視野
		HDL-c	65 mg/dL	扁平上皮細胞	6-10 /1 視野
		TG	146 mg/dL	尿細管上皮細胞	1-5 /5 視野
		BUN	15 mg/dL	細菌	(+)
		UA	2.8 mg/dL		
		Cr	0.43 mg/dL	尿中アルブミン	697 mg/g \cdot Cr
		Na	141 mEq/L	抗 GAD 抗体	5.0 未満 U/mL
		K	5.0 mEq/L	C-ペプチド	1.9 ng/mL
		Cl	100 mEq/L	胸部 X 線	異常なし
		FPG	337 mg/dL	心電図	正常範囲
		HbA1c	13.8 %	CV _{R-R}	1.98 %

下肢 浮腫なし

アキレス腱反射 減弱 左足趾に違和感あり

振動覚 右 7秒

左 8秒

初診時検査所見(表1)：初診時、空腹時血糖 337 mg/dL、HbA1c 13.8%と著しい高血糖状態であったが、尿中ケトン体は陰性であり、抗 GAD 抗体は陰性であった。

内因性インスリン分泌能の指標である CPI (C-peptide index = 空腹時 C-ペプチド / 空腹時血糖 \times 100) は 0.564 と低値であった。

合併症としては、末梢神経障害があり、CVR-R は 1.98% と低値で、自律神経障害の所見であった。糖尿病腎症は第 3 期の所見であった。胸部 X 線や心電図に異常所見は認められなかった。

また、 γ -GT 276 U/L と高値であったが、患者に飲酒歴はなく、アルコール性肝障害以外の肝疾患の可能性があり、経過観察を必要とした。その後体重減少に伴って γ -GT は 53 U/L と正常化した。画像診断は行っていないが、体重減少に伴って改善していることから、脂肪肝であった可能性が高いと思われる。

初診後経過(図1)：平成 30 年 12 月 26 日、前医の内服薬は継続し 1500 kcal 塩分 7 g/日の食事指導を行い、空腹時血糖 337 mg/dL と高値のため、持効型インスリン(insulin degludec) 朝 4 単位でインスリン療法を開始した。当院で施行した無散瞳カメラによる眼底検査では、糖尿病網膜症の所見は認められなかった。また、高血糖状態のた

め、運動療法は行わないように指導した。

平成 31 年 1 月 7 日血糖自己測定を指導し、1 月 15 日空腹時血糖 274~295 mg/dL と高値のため、insulin degludec を朝 8 単位に増量した。1 月 21 日 HbA1c 12.2% となり、肥満もあるため SGLT2 阻害薬 tofogliflozin 20 mg を開始した(体重 68.9 kg)。

2 月 13 日に HbA1c 10.4% 体重 66.1 kg と血糖コントロールが改善傾向となった。

2 月 25 日「たまに節々が痛い。」との訴えがあった。3 月 11 日 HbA1c 8.3%、4 月 23 日 HbA1c 6.9% と血糖コントロールが改善した。血糖コントロールの改善が急速であったため、TIND の発症に留意し、さらなる治療の強化は行わず、患者にその旨を伝えた。

令和 1 年 5 月 28 日 HbA1c 6.1%、体重 60.5 kg となった時点で、「お腹から大腿部の皮膚が、剣山を刺したみたいに痛い。」との訴えがあり、TIND を発症したと判断し pregabalin 75 mg/日を開始し、また歩行中に低血糖症状が出現したため、glimepiride を中止し insulin degludec を朝 6 単位に減量した。

6 月 26 日、疼痛が改善しないため、pregabalin は無効と考え duloxetine 40 mg 朝食後に変更した。眼底検査を再検し、白斑が疑われたため、tofogliflozin を中止のうえ眼科を紹介し、単純糖尿病網膜症と診断された(HbA1c 6.2%)。

7 月 26 日、duloxetine の効果は午前中みられるが、夕方手指や臀部の疼痛が強いため、夕食後に 20 mg を追加

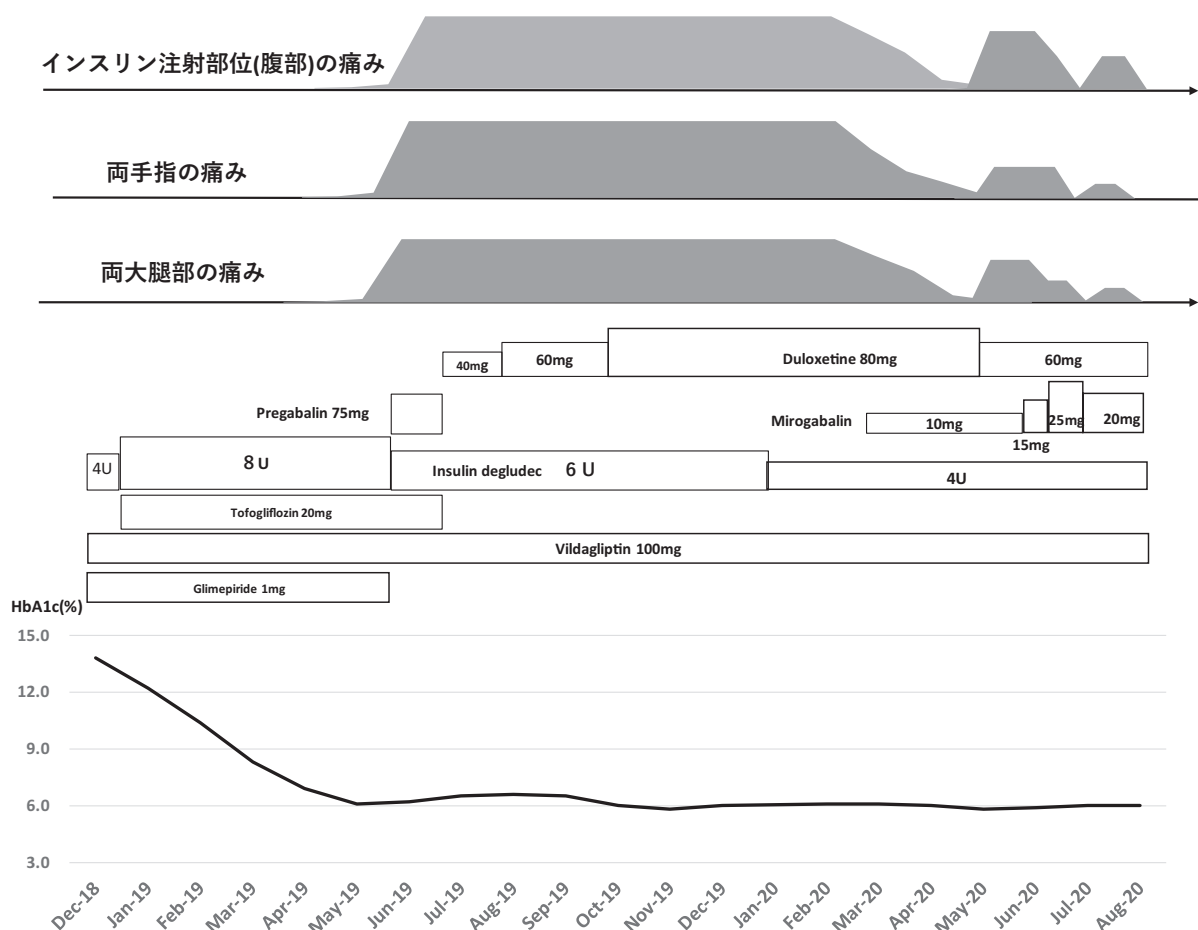


図1 初診後経過

インスリン治療開始5か月後に有痛性神経障害が出現し、pregabalinの単独投与は無効であったが、duloxetineとmirogabalinを併用したところ、症状が改善した。

し、8月27日には朝20mg、夕40mgとした。また、不眠もあり、睡眠導入剤を開始したが、下半身の疼痛が強く睡眠を妨げた (HbA1c 6.5~6.6%)。

9月27日には、症状が改善しないため、やむを得ず用法用量外であるが、患者の同意を得た上でduloxetineを朝40mg、夕40mgに増量した。疼痛のコントロールの目的で麻酔科への紹介を提案したが、患者は希望しなかった。

11月26日、下半身の疼痛は伸側のみとなった。尿中アルブミン80.2mg/g・Crと糖尿病腎症第2期に改善した。12月27日嘔気を伴う頭痛の訴えがあり、ergotamine配合錠を処方し、頭痛は軽減した。下肢痛に対してloxoprofen 60mg錠を投与したが無効であった。HbA1c 5.8~6.0%と血糖コントロールが良好のため、insulin degludecを朝4単位に減量した。

令和2年2月4日、mirogabalin 10mg/日の併用を開始したところ症状は改善した。治療前後の痛みの変化を数字評価スケール (numerical rating scale : NRS)²⁾で表すと、

duloxetine 80mg/日にmirogabalin 10mg/日を併用開始2週後に疼痛はNRS 10点から1~2点に軽減した。4週後に1点、8週後には0~1点となった (HbA1c 6.1%)。

5月1日にduloxetineを用法用量内の60mg/日に減量したところ、疼痛がNRS 8点に戻り、両手指、腹部、両下肢の疼痛を訴えたため、6月2日mirogabalinを15mg/日に増量した。しかし疼痛はNRS 5~8点程度あるため、mirogabalinをさらに25mg/日まで増量した (HbA1c 5.9%)。眼科では、単純糖尿病網膜症の所見は不変であった。

6月16日、疼痛はNRS 0~1点まで改善したが、7月4日めまい、ふらつきの訴えがあるため、mirogabalinを20mg/日に減量した。NRSは一時4点まで悪化したが、その後改善し、8月1日にはNRS 0点となり、その後良好に経過している。

考 察

TINDは、急速な血糖コントロール後に両下肢~全身に

激しい疼痛を生じる急性有痛性糖尿病神経障害の一病型である³⁾。疼痛の程度と分布は期間当たりの血糖コントロール改善度に相関するため、HbA1c 著明高値症例にみられることが多い⁴⁾。

Gibbons らは、過去5年間での後ろ向き研究で、954人の糖尿病性神経障害患者を調査し、3か月間でHbA1cが2%以上低下し血糖コントロールが著しく改善し8週間以内に神経障害性疼痛 and/or 自律神経機能不全が急激に発症した場合を治療誘発性神経障害と定義した。その結果、954人のうち104人(10.9%)が基準を満たし、糖尿病において治療誘発性の神経障害の危険性は、HbA1cが3か月に2~3%低下した場合は20%増加し、3か月に4%以上低下した場合は80%増加すると報告している⁴⁾。

本症例は、前医にてSU薬とDPP-4阻害薬で治療されていたが、HbA1c 12~14%と血糖コントロールが不良の期間が長かった。持効型インスリンの併用を開始し、4単位~8単位にSGLT2阻害薬を併用し初診時のHbA1c 13.8%から4か月後にHbA1c 6.9%まで改善した。初診時にアキレス腱反射は減弱しており振動覚の低下も認められ、左足趾に違和感の訴えがあり、またCVR-R 1.98%と低値で糖尿病性末梢神経障害および自律神経障害は合併していたと思われるが、初診から5か月後に腹部から大腿部の皮膚に針で刺すような痛みを訴え、体幹の神経症状が出現し、TINDと診断した。

糖尿病網膜症に関しては、初診時は当院で無散瞳カメラにより眼底検査を施行し眼科を紹介していないため、すでに単純糖尿病網膜症を発症していた可能性は否定できない。

TINDの発生機序については、Tesfayeらは神経鞘のAVシャントによる神経血管内の虚血を⁵⁾、Honmaらはグルコース欠乏によるアポトーシスを⁶⁾、OhshimaとNukadaは繰り返す低血糖による細小血管ニューロンの障害を提唱している⁷⁾が、未だに明らかではない。

TINDの臨床像の特徴として、体重変動を挙げている報告がある¹⁾。TINDは、肥満外科手術後にごくまれに認められる場合がある急性有痛性神経障害や自律神経障害の特徴を有しており、この神経障害の最も重要な危険因子は栄養障害であると推察されている⁸⁾。

本症例では、当院初診前の1~2年間に10kgの体重減少があり、TIND発症までにさらに8.6kgの体重減少を認めた。また、TIND 86例を検討した高橋らは、TINDの神経症状は下肢に多くみられるが全身に及び、原則的には左右対称であったと報告している¹⁾。本症例でも神経症状は左右対称であった。

TINDは、神経障害性疼痛に分類され、治療には痛みの上行性伝導を遮断するCa²⁺チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドのpregabalin, gabapentin, 下行性抑制系を賦活するセロトニ

ン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)のduloxetine, 三環系抗うつ薬が神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版で第一選択薬とされており^{2,9)}、同ガイドライン改訂第2版追補版では、mirogabalinはpregabalinと同様に使用できると記載されている。

pregabalinは、有痛性糖尿病性神経障害を伴った日本人患者の疼痛の軽減や疼痛に起因する睡眠障害の改善に有効であったと報告されている¹⁰⁾。また、duloxetineは糖尿病性末梢神経障害性疼痛に対するランダム化比較試験で有効性が示されている¹¹⁾。

さらに、2019年に上市されたCa²⁺チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドであるmirogabalinは、アジア人を対象とした糖尿病性末梢神経障害性疼痛に対する52週のオープンラベル試験で安全性と有効性が示されている¹²⁾。

pregabalinとmirogabalinは、Ca²⁺チャンネル $\alpha_2\delta$ のサブユニットに結合することで、Ca²⁺の流入を抑制し、神経伝達物質の放出が抑制されて疼痛が緩和されると考えられている。mirogabalinの $\alpha_2\delta$ -1サブユニットからの解離半減期は11.1時間(pregabalin 1.4時間)、 $\alpha_2\delta$ -2サブユニットからの解離半減期は2.4時間(pregabalin 1.4時間)と、結合力はmirogabalinの方が強いことが報告されている¹³⁾。

Tetsunagaらは、末梢性神経障害性疼痛に対してpregabalinで治療されていたが、無効または副作用のためにmirogabalinに変更した187例の患者をNRSで評価し、mirogabalin投与1週目から有意にNRSスコアの低下が認められ、その後8週目まで低下が持続し、69.3%の患者ではベースラインから30%以上疼痛が軽減したと報告している¹⁴⁾。

本症例では、pregabalinは75mg/日の投与で効果が認められなかったため、めまい等の副作用を考慮し増量せず、duloxetineに切り替えた。しかしduloxetineも単独投与では症状が改善しないため、やむを得ず患者の同意を得た上で用法用量外の80mg/日まで増量した。しかし効果は限定的であったため、mirogabalinを10mg/日併用したところ症状が改善した。その後duloxetineを用法用量内の60mg/日に減量したところ、一時症状が再燃した。そのためmirogabalinを15mg/日を経て25mg/日まで増量したところ、めまいやふらつきの副作用が出現したため、20mg/日に減量し、NRS0点に改善した。

mirogabalinは、アジア人の糖尿病性末梢神経障害性疼痛に対して30mg/日で有意な効果を示すことが報告されている¹⁵⁾が、本症例では下行性抑制系を賦活するduloxetineを併用することにより、痛みの上行性伝導を遮断するCa²⁺チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドのmirogabalinが20mg/日で効果を示したと考えられる。また、上述のようにpregabalinに比してmirogabalinの $\alpha_2\delta$ サブユニットからの

解離半減期が長いことが効果的であった一因であるかもしれない。

TINDは自然軽快する可能性もあり、必ずしもduloxetineとmirogabalinの併用が有効であったとは言えないが、duloxetineとmirogabalinの併用を開始し症状が改善した後、duloxetineを用法用量内に戻した際に症状が再燃していることから、自然軽快した可能性は低いと考えられる。また症状が再燃したためmirogabalinを25 mg/日まで増量したところ、めまいやふらつきの副作用が出現し減量せざるを得なかったため、本症例においては効果の維持と副作用の軽減の点から、両者の併用が有効であったと思われる。

また、本症例では、duloxetineとpregabalinの併用は試みていないので、duloxetineとmirogabalinの併用との効果の比較はできない。今後TINDの症例に第一選択薬の単独投与が無効であった場合に、併用療法の効果の比較検討が必要であると思われる。

TINDの発症機序は未だに明らかではないが、急速な血糖コントロールの改善によって発症すると言われている⁴⁾。本症例のように長期間にわたって高血糖状態であった糖尿病患者を治療する際には、TINDの発症を予防するために緩徐な血糖コントロールを行う必要がある。

なお、本症例を出版するにあたって患者から同意を得ている。

Conflicts of interest : 本稿作成に当たり、開示すべき conflict of interest (COI) は存在しない。

文 献

- 高橋良当, 高山真一郎, 伊藤威之, 井上幸子, 大森安恵. 糖尿病における治療後痛性神経障害 86 例の病態. 糖尿病 1998; 41: 165-70.
- 出口尚寿, 西尾善彦. 糖尿病神経障害の最近の進歩 4. 対症療法. 糖尿病 2014; 57: 602-5.
- 出口尚寿, 西尾善彦. 臨床各科 難渋症例から学ぶ診療のエッセンス File36 血糖コントロール改善後に生じた激しい疼痛, 立ちくらみ, 発汗障害. 日本医事新報 2018; 4938: 10-1.
- Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. Brain. 2015; 138: 43-52.
- Tesfaye S, Malik R, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Rennie IG, et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). Diabetologia. 1996; 39: 329-35.
- Honma H, Podratz JL, Windebank AJ. Acute glucose deprivation leads to apoptosis in a cell model of acute diabetic neuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2003; 8: 65-74.
- Ohshima J, Nukada H. Hypoglycemic neuropathy: microvascular changes due to recurrent hypoglycemic episodes in rat sciatic nerve. Brain Res. 2002; 947: 84-9.
- Thaisetthawatkul P, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Norell JE, Dyck PJ. A controlled study of peripheral neuropathy after bariatric surgery. Neurology. 2004; 63: 1462-70.
- 一般社団法人日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 改訂第2版, 2016. p. 48-51.
- Satoh J, Yagihashi S, Baba M, Suzuki M, Arakawa A, Yoshiyama T, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabet Med. 2011; 28: 109-16.
- Wernicke JF, Raskin J, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S, et al. Duloxetine in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain: an open-label, 52-week extension of a randomized controlled clinical trial. Curr Ther Res Clin Exp. 2006; 67: 283-304.
- Baba M, Matsui N, Kuroha M, Wasaki Y, Ohwada S. Long-term safety and efficacy of mirogabalin in Asian patients with diabetic peripheral neuropathic pain. J Diabetes Investig. 2020; 11: 693-8.
- Domon Y, Arakawa N, Inoue T, Matsuda F, Takahashi M, Yamamura N, et al. Binding characteristics and analgesic effects of mirogabalin, a novel ligand for the $\alpha_2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels. J Pharmacol Exp Ther. 2018; 365: 573-82.
- Tetsunaga T, Tetsunaga T, Nishida K, Misawa H, Takigawa T, Yamane K, et al. Short-term outcomes of mirogabalin in patients with peripheral neuropathic pain: a retrospective study. J Orthop Surg Res. 2020; 15: 191.
- Baba M, Matsui N, Kuroha M, Wasaki Y, Ohwada S. Miogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients. J Diabetes Investig. 2019; 10: 1299-306.

A Case of Treatment-induced Neuropathy of Diabetes for Which Combination of Duloxetine and Mirogabalin Was Considered to Be Effective

Takashi Itsukaichi Miwako Mikami Mayumi Narita
Katsura Sasaki Chiaki Shiokoshi Aiko Nishizawa
and Yukiko Yamazaki

Itsukaichi internal medicine clinic

ABSTRACT: The patient was a 63-year-old woman who had been diabetic for 6 years, with her HbA1c as high as 14.1% at her previous hospital. Four months after starting insulin therapy at our clinic, the HbA1c level improved to 6.9%. In the following month, when a sharp pain appeared in the abdomen, which spread to both her thighs and fingers, she was diagnosed with treatment-induced neuropathy of diabetes (TIND). Since hypoglycemic medication was reduced, pregabalin alone was not effective. However, her symptoms improved when mirogabalin was administered in combination with duloxetine. When treating diabetic patients who have been hyperglycemic for a long period of time, mild glycemic control is necessary to prevent the occurrence of TIND.

J Med Soc Toho 68 (2): 53-58, 2021

KEYWORDS: treatment-induced neuropathy, diabetes, duloxetine, mirogabalin