

## 糖尿病の3大合併症の一つ、神経障害性疼痛について：薬のチェック TIP 編集委員会

### 糖尿病の3大合併症の一つ、神経障害性疼痛について：薬のチェック TIP 編集委員会

インスリンは、糖、たんぱく質、脂質の代謝に必須で、100以上の遺伝子に作用して、全身の細胞が正常に働くために必須のホルモンです [1]。糖尿病は、このインスリンの作用不足により生じる病気です [2,3]。糖尿病が長期間続くと、全身の細胞の機能が衰えます。

代謝や栄養が障害されると、特に血管壁がもろくなり、小さな血管が詰まり、出血し、太い血管も詰まりやすくなります。小さな血管が集中する網膜や腎臓は非常に影響を受けやすく、網膜症から失明、腎症から腎不全になり透析が必要にもなってきます。網膜症と腎症、それに神経障害が糖尿病の3大合併症と呼ばれます [3]。足の血管が詰まり足を切断、あるいは心臓の血管が詰まり心筋梗塞を起こすこともあります。

神経の障害は、痛みや触覚、振動覚などの知覚神経、自律神経、運動神経など末梢神経だけでなく、脳内の神経の異常も起こります [3]。

神経障害は、網膜や腎臓と同様、血管の異常も関係しますが、最近では、糖尿病による代謝異常・栄養障害によって、神経そのものが直接傷つき、変性や脱落することが主な原因ではないかと考えられるようになってきました [4]。その証拠に、皮膚の表皮や角膜など、ほとんど血管のない組織の神経も糖尿病によって神経障害を起こしています [4]。網膜障害でも、網膜の神経細胞そのものの変性が重視されるようになってきました [5]。

末梢神経に生じる糖尿病性神経障害で痛みを伴う場合が、今回問題になっている「糖尿病性末梢神経障害性疼痛 (DPNP : Diabetic peripheral neuropathic pain)」です。

最初は下肢の末端に、自発痛やしびれ感、錯感覚、感覚鈍麻など、知覚異常が出現して、ストッキング様に、症状が徐々に上っていき、上肢の末端にも痛みやしびれが生じます。

サインバルタの審査報告書 [6] では、神経障害性疼痛の機序として、痛覚抑制経路におけるセロトニン (5-HT) 神経系及びノルアドレナリン (NE) 神経系の機能低下や、バランス不良の関与をあげています。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) であるサインバルタの有効性は、このようにして主張されています [6]。しかし、局所麻酔剤リドカインの誘導体メキシレチンが有効で、三環系抗うつ剤 [7] やデュロキセチン [8] には強力な局所麻酔作用があります。局所麻酔作用が、作用機序として重要であると推察します。

糖尿病性神経障害性疼痛の治療の基本は、インスリン作用の不足を軽減し、栄養素が適切に利用され、体全体の各細胞が正常な機能を営むよう、インスリンの需給バランスを改善することです [2]。血糖値の正常化は治療目標ではないので注意が必要です [2]。

#### 参考文献

- 1) Brunton LL et al (eds). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th ed McGraw-Hill Companies, Inc., 2011
- 2) 浜六郎, (総説) 糖尿病用薬剤 —必要な薬剤と不要な薬剤, J. Lipid Nutr. 2017;26(1):59-74.
- 3) Longo DL et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed, McGraw-Hill Companies, Inc., 2012
- 4) Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev. 2013 Jan;93(1):137-88
- 5) Stem MS, Gardner TW. Neurodegeneration in the pathogenesis of diabetic retinopathy: molecular mechanisms and therapeutic implications. Curr Med Chem. 2013;20(26):3241-50.
- 6) サインバルタ審査報告書
- 7) Khan MA, Gerner P, Kuo Wang G. Amitriptyline for prolonged cutaneous analgesia in the rat. Anesthesiology. 2002 Jan;96(1):109-16.
- 8) Wang CF, Russell G, Strichartz GR, Wang GK. The Local and Systemic Actions of Duloxetine in Allodynia and Hyperalgesia Using a Rat Skin Incision Pain Model. Anesth Analg. 2015 Aug;121(2):532-44

#### 参考文献

- 1) Brunton LL et al (eds). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th ed McGraw-Hill Companies, Inc., 2011
- 2) 浜六郎, (総説) 糖尿病用薬剤 —必要な薬剤と不要な薬剤, J. Lipid Nutr. 2017;26(1):59-74.  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jln/26/1/26\\_59/pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jln/26/1/26_59/pdf)
- 3) Longo DL et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed, McGraw-Hill Companies, Inc., 2012
- 4) Forbes JM, Cooper ME. [Mechanisms of diabetic complications](http://physrev.physiology.org/content/93/1/137.full-text.pdf+html). Physiol Rev. 2013 Jan;93(1):137-88 PMID:23303908 <http://physrev.physiology.org/content/93/1/137.full-text.pdf+html>
- 5) Stem MS, Gardner TW. [Neurodegeneration in the pathogenesis of diabetic retinopathy: molecular mechanisms and therapeutic implications](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4071765/pdf/nihms583371.pdf). Curr Med Chem. 2013;20(26):3241-50. PMID: 23745549 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4071765/pdf/nihms583371.pdf>
- 6) サインバルタ審査報告書
- 7) Khan MA, Gerner P, Kuo Wang G. [Amitriptyline for prolonged cutaneous analgesia in the rat](file:///C:/Users/Roku/Downloads/0000542-200201000-00023%20(1).pdf). Anesthesiology. 2002 Jan;96(1):109-16. PMID: 11753010 [file:///C:/Users/Roku/Downloads/0000542-200201000-00023%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Roku/Downloads/0000542-200201000-00023%20(1).pdf)
- 8) Wang CF, Russell G, Strichartz GR, Wang GK. [The Local and Systemic Actions of Duloxetine in Allodynia and Hyperalgesia Using a Rat Skin Incision Pain Model](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26049779/). Anesth Analg. 2015 Aug;121(2):532-44 PMID: 26049779