

問 22 糖尿病性末梢神経障害による疼痛が激しいときに用いる薬剤で、診療報酬上認められないのはどれですか

- 1) メキシレチン    2) プレガバリン  
3) キネダック    4) パロキセチン

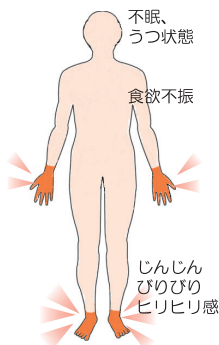
## 解説

### 1. 糖尿病性末梢神経障害

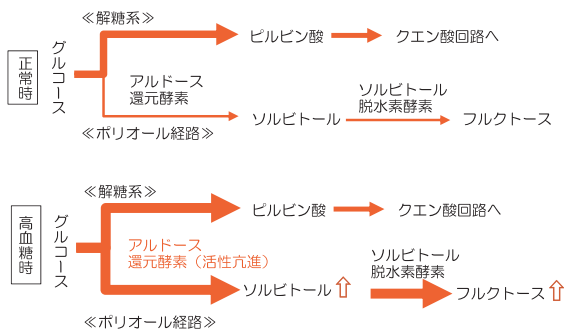
長期間血糖コントロールが著しく悪かった例では、有痛性神経障害が出現することがあります。しかしながら、病型分類や治療法は確立していません。

発症には多くの成因が考えられていますが、中でもポリオール代謝異常は重要です。高血糖時には、ポリオール経路<sup>\*</sup>の活性が亢進しソルビトールやフルクトースが過剰に産生され細胞障害を引き起こすと考えられています。

<症状> 下肢から体幹部、さらには全身におよぶ“びりびり”、“じんじん”する痛みや電撃痛、やけどのようなヒリヒリ感、焼けた金属を当てられたような衝撃痛などが出現し、夜間に増悪するため不眠、食欲低下、うつ状態などを引き起こす場合もあります。



※ポリオール経路  
細胞内に取り込まれたグルコースの一部が解糖系を介さずにソルビトール、フルクトースに代謝される経路



※ソルビトール、フルクトースの蓄積により、細胞内の浸透圧が上昇するため浮腫を生じる。その結果、細胞膜のNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaseが低下し、糖尿病性神経障害を起こします。

※糖化ヘモグロビン  
血液中のグルコースと結合したヘモグロビン。HbA1cなど。

### 2. 糖尿病性末梢神経障害の治療薬

我が国では、アルドース還元酵素阻害薬のエパルレストアット（キネダック<sup>®</sup>）が糖尿病性末梢神経障害に伴う自覚症状の改善で使用されています。糖化ヘモグロビン<sup>\*</sup>が高値である患者が対象となりますが、12週間<sup>\*</sup>投与しても効果が得られない場合は、他の治療に切り換えることになっています。大規模の臨床試験の成績が少なく、世界的には標準薬とはされていません。

薬歴への記載  
⇒投与開始時の  
HbA1c値  
⇒投与12週で自覚症状（しびれ感、疼痛）  
確認

### 3. 糖尿病性末梢神経障害による痛みに対する対症療法（薬剤）

糖尿病性末梢神経障害の痛みは、エパルレスタットで改善しない場合も多く、そのような痛みに対しては対症療法として抗痙攣薬、抗うつ薬、抗不整脈薬などの鎮痛補助薬<sup>\*</sup>が多く用いられます。

抗痙攣薬では糖尿病性末梢神経障害に対しては適応外ですが、ガバペンチン（ガバペン<sup>®</sup>）が使用されてきました。しかし、同じ Ca チャネル $\alpha 2 \delta$ リガンドである疼痛治療薬プレガバリン（リリカ<sup>®</sup>）が、2010年10月に「帯状疱疹後神経痛」から「末梢神経障害性疼痛」に適応が拡大され、糖尿病性末梢神経障害に使うことができるようになり、現在ではガバペンチンの使用は少なくなりました。

ただ、プレガバリンは、腎障害患者は慎重な観察が必要です。

セロトニンとノルアドレナリンは下行性疼痛抑制系を亢進することから、SNRI<sup>\*</sup>のデュロキセチン（サインバルタ<sup>®</sup>）も2012年2月に「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」が適応追加となり、鎮痛補助薬として用いられています。SSRIのパロキセチン（パキシル<sup>®</sup>）が神経因性疼痛に有効との報告がありますが、適用はありません。

### 4. 薬剤以外の対症療法

糖尿病性末梢神経障害の痛みは、良好な血糖管理<sup>\*</sup>と合わせて禁酒、禁煙、血圧管理により通常6カ月以内に軽減されますので、見通しを示して患者さんを励まし、薬物療法と理学療法（電気治療、ホットパック）、針療法等を組み合わせて症状の軽減を図ります。

日本で「糖尿病性末梢神経障害による疼痛」に使用する鎮痛補助薬

	一般名（商品名）	保険	作用機序・留意点
SNRI	デュロキセチン（サインバルタ <sup>®</sup> ）	○	・セロトニン・ノルアドレナリン再取り込みを阻害する
疼痛治療薬	プレガバリン（リリカ <sup>®</sup> ）	○	・Ca チャネル $\alpha 2 \delta$ サブユニットに結合しCaの流入を抑制し、神経伝達物質の放出を抑えることで鎮痛作用を示す
抗痙攣薬	ガバペンチン（ガバペン <sup>®</sup> ）	×	・副作用 <sup>*</sup> （めまい、傾眠、意識障害など）に注意する
不整脈用薬	メキシレチン（メキシチール <sup>®</sup> ）	○	・知覚神経の自発性活動電位の発生抑制 中枢神経系において、サブスタンス P の遊離を抑制する ・適応による用量の違いに注意する 神経障害：最大1日300mg 不整脈：1日450mgまで ・多めの水で服用する（食道潰瘍）
三環系抗うつ薬	アミトリプチリン（トリプタノール <sup>®</sup> ） イミプラミン（トフラニール <sup>®</sup> ） ノルトリプチリン（ノリトレン <sup>®</sup> ）	×	・セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害、Naチャネル阻害等多種作用による ・抗コリン作用による副作用（眠気、ふらつき等）に注意する

<sup>\*</sup>鎮痛補助薬  
主たる薬理作用としては鎮痛作用を有しませんが、鎮痛薬と併用することにより鎮痛効果を高め、特定の状況下で鎮痛効果を示す薬物

<sup>\*</sup>リリカの効能効果  
2013.02 からは「末梢神経障害性疼痛」をきむより広い「神経障害性疼痛」になっています。

<sup>\*</sup>SNRI  
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬  
Serotonin  
Noradrenaline  
Re-uptake Inhibitor

<sup>\*</sup>血糖管理が重要  
痛みの強い患者さんには、痛みに対して理解とサポートする態度を示し、良好な血糖を維持することによって症状が改善することを伝えることが大切です。

<sup>\*</sup>リリカの副作用により、特に高齢者では転倒し骨折等を起こした例があるので注意します

薬歴実例 患者（78歳 女性）

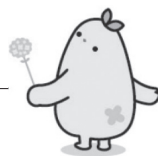
体質/アレルギー	2012/02/13	体質：なし アレルギー：なし
副作用歴	2012/02/13 2012/03/12	副作用歴なし グラクティブ（低血糖 なし）
他科受診/他剤服用 OTC服用	2012/02/13	他科受診：なし OTC/健康食品：なし
生活環境	2012/02/13	車の運転：(-) 飲酒：なし たばこ：なし
病歴	2012/02/13	高血圧、糖尿病 既往歴：なし
その他	2012/02/13	**病院から転院（メインテート、ファステック：手帳）
患者備考	2012/02/13	手帳持参 GEへの変更：希望しない

処方内容	指導事項等
2012/02/13 プロプレス錠 4mg 1錠 1日1回朝食後 14日分 スターシス錠 90mg 3錠 1日3回朝昼夕食直前 14日分	<p>【S】引越してきてきた。今までも血圧と糖尿の薬を飲んでいた。</p> <p>【O】メインテート、ファステック⇒プロプレス、スターシス</p> <p>【A】降圧薬変更による血圧値変動の可能性</p> <p>【EP】高血圧の薬が今まで服用していたものとは変更になったこと、糖尿病薬の名前は異なるが成分が同じであることを説明。体調に異常があればすぐ受診するように指導。</p> <p>【CP】服用状況確認。血糖値、血圧確認。</p>
2012/02/27 プロプレス錠 4mg 1錠 グラクティブ錠 50mg 1錠 1日1回朝食後 14日分 キネダック錠 50mg 3錠 1日3回朝昼夕食前 14日分	<p>【S】以前から足に痺れがあったので相談した。</p> <p>【O】スターシス⇒グラクティブ、キネダック。 HbA1c (N)：7.4%、空腹時血糖値：146 血圧：132/85</p> <p>【A】高血糖継続による末梢神経障害が出ている。</p> <p>【EP】血糖降下薬変更。キネダックは糖尿病性神経障害のしびれ改善する、吸収を良くするため食事の30分前に服用。尿赤変するが薬の色のため心配ないことを説明。</p> <p>【CP】服用状況・検査値・症状（しびれ）確認。</p>
2012/03/12 プロプレス錠 4mg 1錠 グラクティブ錠 50mg 1錠 1日1回朝食後 28日分 キネダック錠 50mg 3錠 1日3回朝昼夕食前 28日分	<p>【S】血糖値下がってきた。痺れはまだある。</p> <p>【O】D○処方。HbA1c 7.5%。血圧130/78。 残薬、低血糖・胃腸障害なし確認</p> <p>【A】キネダックの効果はまだ見られず。</p> <p>【EP】痺れを改善するためには、良好な血糖コントロールが必要。薬だけでなく、食事・運動療法も必要であることを指導。</p> <p>【CP】服用状況・検査値・症状（しびれ）確認。</p>

【経過記録】キネダックはHbA1cが高値（NGSP値7.0%以上を目安とする）を示す患者さんに対して適用を考慮する薬剤です。2/27には、確認した検査値が記録され、血糖コントロールが十分ではなかったことにより末梢神経障害を生じたことが分かります。HbA1c (N)7.4%であるため、この患者さんはキネダックの適用対象であると判断できます。また、効果判定が必要な薬剤であるため、薬局においても症状を確認しなければなりません。そのためには12週後の評価予定日を薬歴の目立つ項目に記載するようにします。

【他科受診】眼科受診をしていないようです。糖尿病性網膜症は初期には自覚症状はほとんどありませんが、発症すると病態が進行します。そのため症状がない場合でも定期的に眼科を受診するように勧めることが重要です。

### 糖尿病神経障害



神経障害は糖尿病の三大合併症の一つです。腎症、網膜症に比べ早期から出現します。糖尿病神経障害ではおもに次の4つに注意が必要です。

- 多発性神経障害： 神経障害の中でもっとも多く、感覚障害が優位  
両側性のしびれ、感覚低下、疼痛のうちいずれか  
アキレス腱反射の低下あるいは消失
- 自律神経障害： 自律神経が関連する臓器に発症するため、症状は多彩  
起立性低血圧、消化器症状、勃起障害、排尿障害など
- 無自覚性低血糖： 突然、重篤な中枢神経症状が出現することがある
- 無痛性心筋虚血： 狭心痛などの自覚症状が現れにくい

多彩な神経障害症状について、詳細なメカニズムが全て解明されているとは言えないまでも、持続的な高血糖が神経障害共通の原因として働く機序については、ほぼ次のように考えられています。

高血糖が持続すると、細胞に取り込まれるブドウ糖が増加し、細胞内でのブドウ糖代謝はクエン酸回路（TCA サイクル）の他にポリオール経路という代謝経路が働きソルビトールやフルクトースが過剰に産生され始めます。これらとPKC（プロテインキナーゼC）亢進、酸化ストレス、血流障害などが複合的に作用して神経細胞の細胞障害や神経変性（脱髄など）が誘引され、上記のような神経障害の症状につながります。