


放送日：隔月最終月曜20:40-21:00(20分番組) ラジカNIKKEI

**S**の力 **N**の力  
～SNRIの使い方と臨床での可能性



 塩野義製薬株式会社

シリーズ第5回/2012年2月27日放送

「デュロキセチンの登場により、糖尿病性神経障害に伴う疼痛(DNP)の  
治療はどう変わるか」

滋賀医科大学医学部看護学科 地域生活看護学教授  
安田 齋

## 糖尿病性神経障害は患者の QOL を大きく低下させる

糖尿病性神経障害(DN)は、糖尿病の合併症の中でも最も発症頻度が高く、糖尿病発症後早期から発症し多彩な臨床像を呈す。進行した神経障害は、患者の生活の質(QOL)を低下させると共に、自律神経障害を有する患者では死亡率が高い等、生命予後にも影響する。糖尿病患者の死因に占める割合は、虚血性心疾患や脳血管障害等の大血管障害に比べると大きくはない。しかし、DNに伴う疼痛(DNP)やしびれ等の感覚症状は患者を悩ませ、その後の感覚低下では、下肢切断の原因の第一位である糖尿病壊疽を引き起こす。また、起立性低血圧、便秘、下痢、排尿障害、勃起障害といった多彩な自律神経障害は患者のQOLを著しく低下させる。

患者の生命予後のみならずQOLを向上させるためにも、早期から定期的に神経学的診察を実施し、DNを早期に診断し適切な治療を行うことが重要である。

## 糖尿病性神経障害の診断基準

DNの診断は容易ではない。単に神経症状があるから神経障害が存在するとは言いえないのである。糖尿病性網膜症は眼底所見、糖尿病性腎症は微量アルブミン尿や腎機能等によりclear cutに診断されるが、神経障害についてはこのような単一の“物差し”がない。強いていけば神経伝導検査がそれに当たるが、全ての患者に実施することは不可能である。

現在、世界的なコンセンサスが得られた診断基準は存在しておらず、複数の項目からなる基

準が用いられている。しかし、診断基準が異なる疫学データをもとに疾病頻度や治療効果を比較することは問題が多く、統一した診断基準の確立が望まれている。

## 糖尿病性神経障害に伴う疼痛

糖尿病の患者数は 2009 年で約 890 万人を超え、年々増加し続けているため、今後、DNP を訴える患者数も増加することが予想される。

DNP は、痛みの感覚を伝達する末梢神経や伝達中継器官である脊髄中枢神経の機能障害による痛みと考えられている。そのため、痛みの原因が明確な侵害性疼痛や、原因も障害部位も不明瞭な心因性疼痛とは区別して考える必要がある。

DNP は長期に及ぶことが多く、患者の QOL 低下に大きく関わってくる。疼痛の種類はピリピリ、チクチクといった表在痛や、焼けるような痛み、さされるような痛み等がある。両膝から足先の遠位部に多くみられ、両手や大腿部、陰部にみられることもある。基本的に疼痛は左右対称で、立位や歩行等の動作で変わらない、もしくは軽減する。そして、夜間増悪することが多い。しびれが片側性である場合や、足首にしびれや疼痛があっても足先に症状がない場合、又は上肢にしびれや疼痛があっても下肢には症状がない場合等は、他の原因を疑う必要があり、注意して診療にあたるべきである。また、DNP は、脳血管障害に伴う神経症状や閉塞性動脈硬化症に伴う冷感やしびれとまぎらわしい場合がある。そのため、鑑別のために MRI 検査や血圧脈波等の検査が必要になる場合もある。

睡眠障害や日常生活に支障をきたすほどの強い疼痛では、食欲が減少し体重減少をきたす、著しい QOL の低下からうつ状態になる、体重減少と筋力低下から歩行障害に至る等がある。そして、患者はこのような痛みが一生続くのではないかと不安に駆られることがあり、良好な医師-患者関係を築くためにも「末梢神経が障害されても血糖を正常に保てば、回復し、痛みは必ずとれますよ。しかし、神経の再生には時間が必要なので、その間、痛みをとる薬を処方しましょう」等、丁寧に自信を持って説明し、患者の不安を軽くするような対応が必要になる。

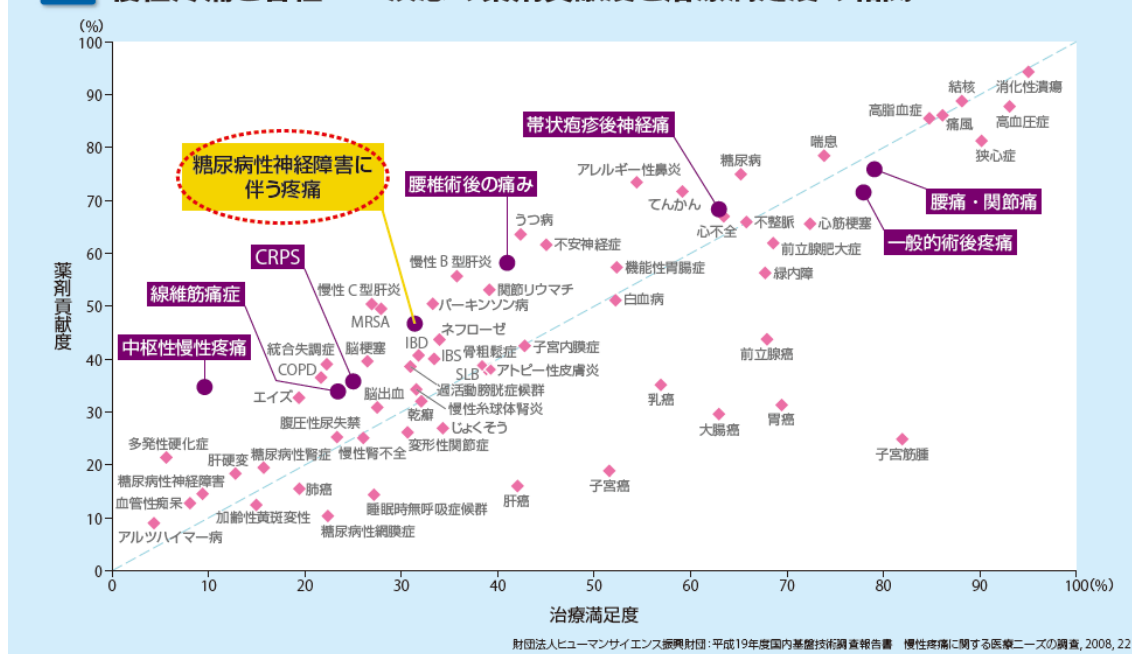
しかし、実際の治療では、血糖コントロールの強化や生活習慣の改善に加え、種々の薬物療法を試みても、治療がうまくいかない場合がある。痛みが軽減しても、しびれや知覚低下が残ることも多く、神経障害が進行し痛みを感じなくなり、足潰瘍や足壊疽につながるケースもあるため注意が必要である。

## 糖尿病性神経障害に伴う疼痛の治療薬

2007 年度に行われた痛みの治療医を対象とした「慢性疼痛に関する医療ニーズの調査」で

は、DNP に対する医師の薬剤評価は、薬剤貢献度が約 50%、治療満足度においては約 30%という結果であった(図 1)。本領域では医師の治療満足度は低く、更なる薬剤の貢献が望まれていることが明らかとなった。

図1 慢性疼痛と各種 60 疾患の薬剤貢献度と治療満足度の相関

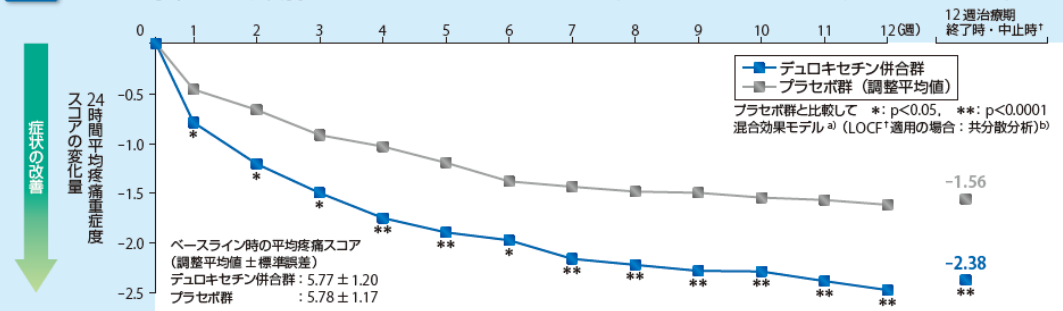


デュロキセチンはDNP への適応で、米国では2004 年から、英国では2005 年から承認されており、2011 年10 月時点では98カ国で適応承認されている薬剤である。そして、ついに本邦でも2012 年2 月に効能・効果の追加が承認された。

中枢神経には、痛みを伝達する上行性疼痛伝導系と、痛みを抑制する下行性疼痛抑制系という全く反対の働きを持つ 2 つの神経系が存在し、セロトニンやノルアドレナリンは、下行性疼痛抑制系の賦活を介し痛みの抑制に関与している。SNRI であるデュロキセチンは、痛みの抑制に関与するセロトニンとノルアドレナリンを増やすことで、鎮静効果を発揮すると考えられている。

デュロキセチンの国内第Ⅲ相試験では、DNP 患者をデュロキセチン併合群、プラセボ群に分け 24 時間平均疼痛重症度スコアのベースラインからの変化量を比較した。患者の登録基準として、抗うつ効果による間接的な鎮痛効果を除くため、うつ病・うつ状態の患者は除外した。その結果、投与1週目からプラセボ群と比較し有意に痛みを改善し、その効果は長期にわたり持続した(図 2)。

**図2 24時間平均疼痛重症度スコアのベースラインからの平均変化量の推移**



デュロキシセチン併合群 (n)	171	167	164	163	159	156	153	153	152	151	147	145	171
プラセボ群 (n)	167	166	162	161	159	157	157	155	153	153	152	150	167

a) : 混合効果モデル 共変量 : 平均疼痛スコアのベースライン, 糖尿病の病型, 糖尿病性神経障害の罹病期間 変量効果 : 被験者, 治験実施医療機関  
b) : 共分散分析 共変量 : 平均疼痛スコアのベースライン, 糖尿病の病型, 糖尿病性神経障害の罹病期間 変量効果 : 治験実施医療機関  
† LOCF : Last Observation Carried Forward

### 試験概要

- 目的** 多施設共同二重盲検群間比較試験によりデュロキシセチン併合群(40 mg/日群及び60 mg/日群)のプラセボ群に対する優越性を検証する。
- 対象** 糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者 338例(プラセボ群(n=167),デュロキシセチン40 mg/日群(n=85),デュロキシセチン60 mg/日群(n=86))
- 方法** デュロキシセチン40 mg, 60 mg又はプラセボを1日1回朝食後に投与した。投与量は,デュロキシセチン40 mg/日群,60 mg/日群共に20 mg/日より開始し,1週間ごとに20 mg/日ずつ増量した。
- 投与期間** 13週間(治療期12週間,漸減期1週間)
- 評価項目** 【有効性】主要評価項目 : 24時間平均疼痛重症度スコア(NRS), 副次評価項目 : 夜間疼痛重症度スコア(NRS), PGI-改善度等  
【安全性】投与中止率, 有害事象, 臨床検査等
- 安全性** デュロキシセチン併合群の副作用(臨床検査値異常変動を含む)は安全性評価対象例171例中106例(62.0%)に287件認められ,主なものは傾眠,悪心,便秘,倦怠感,嘔吐等であった。  
プラセボ群の副作用(臨床検査値異常変動を含む)は安全性評価対象例167例中67例(40.1%)に149件認められ,主なものは傾眠,便秘等であった。

Yasuda, H. et al. : J. Diabetes Invest., 2011, 2(2), 132, 改変

夜間の疼痛スコアの変化量を比較したところ,有意に改善することが示され,また,この効果は患者自身も実感できるものであり,81.7%の患者で症状改善を実感したという結果が得られた。更に,患者のQOLへの影響を比較したところ,デュロキシセチンは痛みを軽減することにより,患者のQOLも改善することがわかった。

デュロキシセチンは,国内外の主要ガイドラインでもDNP治療の第一選択薬と位置付けられており,今後,本領域でも治療に大きく貢献してくれる薬剤になると期待している。