

당뇨병성 말초신경병증 치료

세종병원 내과

강명신 · 김종화

Management of Diabetic Peripheral Neuropathy

Myung Shin Kang and Chong Hwa Kim

Department of Internal Medicine, Sejong General Hospital, Bucheon, Korea

Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is a common complication of diabetes mellitus. The prevalence of neuropathic pain is estimated to occur in about 30-50% of all diabetic patients. Clinical symptoms vary depending on the nerves affected, and may include both positive and negative symptoms. Many patients with DPN experience pain or discomfort, anxiety, depression, and limitations in activity, which can significantly impact their physical, emotional, and social well-being. Early diagnosis is essential for the successful management of DPN. Routine management consists of glucose and risk factor control, and symptomatic relief, along with therapies designed to target the underlying disease pathology. Pharmacological treatment of DPN includes tricyclic compounds, serotonin noradrenalin reuptake inhibitors, the antioxidant α -lipoic acid, anticonvulsants, opiates, membrane stabilizers, topical capsaicin, and other drugs. Management of DPN must be tailored to each individual, and depends on a variety of factors, including disease severity and response to treatment. (Korean J Med 2015;89:277-281)

Keywords: Diabetes; Diabetic neuropathy; Treatment

서 론

당뇨병성 신경병증은 미세혈관합병증 중 가장 흔한 만성 합병증으로, 통증이 있는 증상(positive symptoms)은 ‘아프다’, ‘감각이 이상하다’, ‘화끈거린다’, ‘시리다’, ‘전기가 오는 것 같다’, ‘칼로 자르는 듯하다’, ‘쥐어짜는 듯하다’고 호소하며, 통증이 없는 증상(negative symptoms)으로는 저린감, 무감각, 쥐가 나며[1], 우리나라의 유병률은 여러 연구에서 30-50%를 보고하고 있다[2,3]. 다양한 임상 양상으로 나타나며, 삶의 질 저하와 함께 질병의 이환율, 사망률 증가와 같은 중대한 임상

적 의미를 지닌다[4,5].

신경병증 중 가장 흔한 형태는 만성 감각운동성 원위부 대칭성 다발성 신경병증과 자율신경병증이다[1]. 원위부 대칭성 다발성 신경병증은 다른 원인을 배제한 후 진단될 수 있고 (diagnosis of exclusion), 진단은 환자의 증상과 추가적인 검사인 침통각(pin prick test), 진동 지각(vibration perception, 128-Hz 소리굽쇠[turning fork] 이용), 양쪽 엄지발가락의 원위부 발바닥쪽과 중족골 관절에 10-g 단섬유 압각(10 g monofilament test), 그리고 발목 반사 검사(ankle reflex)를 이용하여 진단할 수 있고, 비전형적인 경우를 제외하고는 전기생리학검사는 시행

Correspondence to Chong Hwa Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Sejong General Hospital, 28 Hohyeon-ro 489beon-gil, Sosa-gu, Bucheon 14754, Korea
Tel: +82-32-340-1116, Fax: +82-32-340-1236, E-mail: drangelkr@hanmail.net

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

하지 않는다[6,7].

당뇨병성 말초신경병증의 조기진단과 치료는 중요하며, 현재까지 치료는 혈당 조절 이외에 근본적인 신경 손상에 대한 특별한 치료는 현재 가능하지 않으며, 혈당 조절을 통해 신경 손상의 진행은 늦출 수 있지만 되돌릴 수는 없다[8]. 하지만 몇 가지 형태의 원위부 대칭성 다발성 신경병증과 자율신경병증에 대해 효과적인 증상 치료를 할 수 있다[9,10]. 본고에서는 당뇨병성 말초신경병증에 대한 치료를 알아보겠다.

본 론

당뇨병성 말초신경병증은 환자에 따라 무증상에서부터 일상생활에 지장을 초래할 만큼의 극심한 통증을 호소하거나 족부궤양을 초래하는 경우까지 다양하다[11-13]. 통증성 신경병증을 포함한 당뇨병성 말초신경병증의 치료는 실제 임상 의사에게 중요하며 매우 어려운 문제 중에 하나임에 틀림없다. 이와 관련한 다양한 임상과들의 협진이 필요하며, 환자에 대한 교육 또한 무척 중요하다. 당뇨병성 말초신경병증의 치료의 주요 목적은 신경의 퇴축을 막고 재생을 도와 삶의 질을 높이고 심각한 합병증을 예방하여 의료비의 부담을 감소시키는 것에 있다[8-10]. 이런 당뇨병성 말초신경병증 치료에는 크게 3가지로 나눌 수 있다(Fig. 1). 첫째, 당뇨병성 신경병증의 근본적 원인에 해당하는 혈당 조절 및 위험인자를 관리하는 치료; 둘째, 당뇨병성 신경병증의 발병에 대한 병인론적 연구에 기초를 둔 치료; 셋째, 당뇨병성 말초신경병증으로 인한 통증과 관련하여 증상에 대한 치료 등으로 나눌 수 있다.

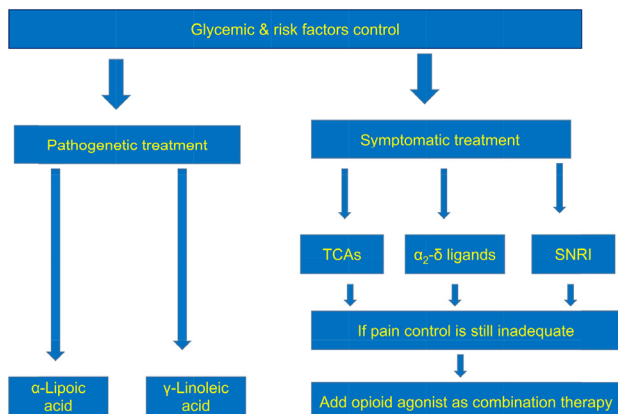


Figure 1. Optimal treatment regimens for diabetic peripheral neuropathy. α -Lipoic acid, thioctic acid; γ -Linoleic acid, evo-prim; TCA, tricyclic antidepressants; α_2 - δ ligands, gabapentin, pregabalin; SNRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors. SNRI: Duloxetine; Opioids: Tramadol, oxycodone.

혈당조절 및 위험인자 조절

혈당조절은 당뇨병성 신경병증의 1차적 예방 효과뿐만 아니라 증세를 완화시키고 진행을 막을 수 있다. 고혈당뿐만 아니라 혈당변동(glucose fluctuation)도 증상 악화에 영향을 주는 것으로 알려져 있다[14].

유럽에서 진행된 대규모 역학연구(EURODIAB IDDM Complications Study)에 따르면[14] 당뇨병성 신경병증의 발생 기전에 흡연, 심혈관질환의 과거력, 고혈압 그리고 고지혈증 등과 같은 혈관성 위험인자가 주요하게 관여하고 있음을 제시하고 있다. 당뇨병성 말초신경병증의 치료에서 무엇보다 신경병증의 근본 원인인 혈당을 적극적으로 조절하는 것이 중요하다. 전향적 혹은 후향적 연구들에서 고혈당과 당뇨병성 말초신경병증의 중증도는 서로 밀접한 상관관계가 있으며 적극적인 혈당 조절이 치료에 중요한 요소가 된다는 사실을 보여 주고 있다[15,16]. 다만, 적극적인 혈당 조절에 대한 효과는 제1형 당뇨병 환자에서는 뚜렷하여 제1형 당뇨병 환자들 대상으로 한 Diabetes Control and Complications Trial 연구에서 적극적인 혈당조절은 당뇨병성 신경병증의 이환율을 50%까지 감소시킨 바 있다[15]. 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 몇몇 연구에서도 혈당조절이 당뇨병성 신경병증과 자율신경을 예방하는 데 도움이 되는 것으로 보고하고 있다[17,18]. 최근 제2형 당뇨병에서 만성합병증 예방과 사망률 감소를 위해 환자 개개인이 갖고 있는 특성에 따라 혈당 조절 목표를 개별화하여 관리할 것을 권고하고 있다[19]. 당뇨병성 말초신경병증의 예방과 치료에 있어 혈당 조절의 목표치는 정립된 바 없으나 당뇨병 치료 목표와 크게 다르지 않다.

병인론적 치료

당뇨병성 신경병증의 병인론적 기전에 기인한 치료를 통해 당뇨병성 신경병증의 잠정적인 이상을 교정하기 위한 여러 약제들이 개발되어 왔다[20-23] 국내에서는 알파 지방산, 감마리놀렌산 등을 고려할 수 있다(Table 1). 알파 지방산은 항산화제로서 자유기에 의한 산화스트레스를 감소시켜 신경조직에 대한 보호효과를 나타낸다. 정맥주사 시 통증, 이상감각, 무감각의 호전이 보고된 바 있으며 오심, 구토, 설사가 발생할 수 있다[20-22]. 경구용 치옥타시드(thioctic acid)는 200 mg 3회/일 또는 600 mg (서방형) 1회/일 식전에 씹지 말고 물과 복용한다. 정맥주사제는 600 mg을 식염수 100 mL에 섞어 12분 이상에 걸쳐 투여한다. 감마리놀렌산(γ -linolenic acid)은 필수지방산으로서 신경막 인지질의 중요한 구성 요소이며 신경혈류 유지에 관여하는 프로스타그란딘 E 생성에 중요한 기질

Table 1. Pharmacological agents for diabetic peripheral neuropathy

Approach	Compounds	Dose per day	NNT
Pathogenetically oriented treatment	α -Lipoic acid, (thioctic acid)	600 mg i.v. infusion	6.3
		600-1,800 mg orally	2.8-4.2
	γ -Linoleic acid, evoprim	240-480 mg orally	4-5
First-line symptomatic treatments			
TCAs	Amitriptyline	(10-)25-150 mg	2.1
	Desipramine	(10-)25-150 mg	2.2-3.2
	Imipramine	(10-)25-150 mg	1.3-3.0
	Clomipramine	(10-)25-150 mg	2.1
	Nortriptyline	(10-)25-150 mg	1.2
Selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors	Duloxetine	(30-)60-120 mg	4.9-5.3
	Venlafaxine	75-225 mg	4.6-6.9
α_2 - δ ligands	Pregabalin	(50-)300-600 mg	4.0-6.0
	Gabapentin	(300-)1,800-3,600 mg	3.8-4.0
Second-line symptomatic treatments			
Local treatment	Capsaicin (0.025%) cream	q.i.d. topically	
Weak opioids	Tramado	50-400 mg	3.1-4.3
Strong opioids	Oxycodone	10-100 mg	2.6

NNT, number needed to treat; TCA, tricyclic antidepressants.

로 작용한다[23]. 감각이상과 무감각증의 호전이 보고된 바 있고 오심, 구토, 설사가 발생할 수 있다[23]. 경구로 160-240 mg 을 하루 2회 복용한다.

대증적 증상치료

통증성 당뇨병성 신경병증은 전체 당뇨병 환자의 10-20%에서 관찰되고, 당뇨병성 신경병증 환자의 40-50%에서 관찰되는 것으로 알려져 있다[1]. 통증성 당뇨병성 신경병증은 손상을 받은 말초신경에 의해 기능 및 구조의 변화가 일어나며, 이런 변화가 중추신경에 전달되어 중추신경에도 기능과 구조적 변화를 일으켜 통증이 발생하는 것으로 알려져 있다[9]. 이러한 신경병성 통증은 수면, 우울증, 불안 및 식욕 저하와 같은 다양하고 심각한 증상을 유발하여 당뇨병 환자에서 큰 삶의 질의 저하를 일으키기 때문에 조기에 적극적인 치료를 필요로 한다[2,3].

대증적 증상 치료는 통증의 조절이 주된 과제로, 약물치료와 비약물치료가 있다[5,9,10]. 통증성 당뇨병성 신경병증은 말초신경의 손상과 함께 중추신경의 반응이 복합적으로 작용하여 자극이 없어도 통증이 병적으로 지속되는 상황이며, 증상이 다양하고 기전이 복잡하여 치료에 대한 반응도 다양하다[4,5,8-10]. 통증성 당뇨병성 신경병증의 치료 목표는 최대

한 통증을 완화시키고, 신체의 기능을 유지하도록 노력하여 삶의 질을 향상시키는 데 있다[5,9,10].

약물치료에는 항우울제, 항경련제, 아편유사제, 국소도파제가 있고(Table 1) 비약물치료에는 침술, 전기적자극, 경피전극신경자극, 레이저치료, 심리치료 등이 시도되고 있으며 주로 약물치료가 만족스럽지 못할 때 고려한다[4,5,8-10].

첫째, 항우울제는 삼환계항우울제(tricyclic antidepressants, TCA), 선택적 세로토닌 재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), 세로토닌/노르아드레날린재 흡수억제제(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) 등이 있는데, 통증성 당뇨병성 신경병증의 증상을 조절하는 데 사용하며 주된 기전은 신경세포 접합부에서 노르아드레날린이나 세로토닌의 재흡수 차단이며 약제에 따라 선택성의 차이가 있어 효과와 부작용에서 차이가 난다[4,5,8-10]. TCA는 통각과민 및 이질통, SNRI는 지속통 및 난자통에 좋은 진통효과를 보이며 SSRI는 구강건조, 변비, 배뇨장애, 시각장애와 같은 항콜린성 부작용이 덜하다. TCA는 amitriptyline, imipramine, nortriptyline, desipramine 등이 포함되며, 구강건조, 졸음, 시각장애, 두통, 배뇨장애, 안압상승, 심계항진, 부정맥, 실신 등의 부작용은 amitriptyline이 가장 심하고 순서대로 부작용이 적다. 급성심근경색, 부정맥, 녹내장, 배뇨장애 환자에서는 금기이고 고령

의 환자에서도 주의를 요한다[24]. 초기에 저용량으로 시작하여 서서히 증량한다. SNRI는 duloxetine이 통증성 당뇨병성 신경병증 치료제로 FDA 승인을 받았으며 오심, 졸림, 어지러움, 변비, 구강건조, 식욕감퇴, 고혈압 등의 부작용이 있고 간질환 환자에서는 사용을 제한한다. 갑작스럽게 약을 중단하면 금단증상이 있어 점진적인 감량이 필요하다. SSRI는 paroxetine, citalopram 등이 포함되며 금기나 부작용으로 TCA를 사용하지 못하는 환자에서 대체약물로 사용한다.

둘째, 항경련제는 α_2 - δ ligands인 gabapentin, pregabalin이 통증성 당뇨병성 신경병증 치료에 사용된다[25-27]. 이들은 신경접합부위 Ca^{2+} 통로의 α_2 - δ 부위에 결합함으로써 통증에 관여하는 신경전달물질의 분비를 억제하여 진통효과를 나타낸다. 오심, 구토, 설사가 발생할 수 있으며 신기능 장애 시 감량이 필요하다. Gabapentin은 하루 1,800 mg 이상 투여 시에 신경병증 통증 조절 효과를 보이는 것으로 보고되며 초기 기본용량(100 mg 하루 3회)으로 시작하여 서서히 증량(1-7일마다 100-300 mg씩)한다[25,26].

Pregabalin은 용량 조절이 필요 없으며 기본용량(75 mg 하루 2회)으로도 치료효과가 나타난다[27]. 효과가 충분치 않으면 7일 간격으로 1일 최대 600 mg까지 증량 가능하다[28].

셋째, 아편유사제(opioids)는 아편유사제 수용체를 통해 통증경감효과를 나타내며 이질통에 특히 효과를 보인다. 변비, 오심, 구토, 어지러움, 졸림, 약물의존성이 발생할 수 있다[29]. Tramadol을 50-400 mg/일 사용하며 평균 210 mg/일에서 유효하다. Acetaminophen + tramadol 병용 시 하루 4회, 최대 8 T까지 사용한다. Oxycodone CR은 10-100 mg 하루 2회 복용하며 평균 40 mg/일에서 유효하다[30].

넷째, 국소 도포제에는 캡사이신이 있다. 이는 capsaicin 수용체(TRPV1)를 지속적으로 자극하여 신경전달물질을 고갈시켜 진통효과를 나타낸다[31]. 작열통과 감각부전, 칼로 베는 듯한 통증 등 전형적인 C섬유 병증에 사용한다. 일시적인 국소통이 발생할 수 있으며 장기간 사용 시 도포부위 신경손상을 유발할 수 있어 주의를 요한다[32].

결 론

당뇨병성 신경병증은 미세혈관합병증 중 가장 흔한 만성 합병증으로 다양한 임상 양상으로 나타나며, 삶의 질 저하와 함께 질병의 이환율, 사망률 증가와 같은 중대한 임상적 의미를 지닌다. 당뇨병성 말초신경병증의 조기진단과 치료는 중요하다. 현재까지 치료는 당뇨병성 신경병증의 근본적 원인에

해당하는 혈당 조절 및 위험인자를 관리, 당뇨병성 신경병증의 발병에 대한 병인론적 치료 그리고 신경병증으로 인한 통증과 관련된 증상에 대한 치료 방법 등이 있다. 당뇨병성 말초신경병증에 대한 약물치료는 1차 선택약제에 있어 동반질환, 정신적 문제, 육체적 문제 등을 고려해야 한다. 일차 치료에도 불구하고 통증조절이 불량한 경우에는 다른 기전의 일차 약제를 병합하는 것을 고려할 수 있다. 병합요법으로도 통증조절이 부적절한 경우에는 아편유사제를 추가해 볼 수 있다. 향후 약제의 장기치 치료에 대한 효과 및 안정성에 대한 연구, 병합요법에 대한 연구 그리고 통증 발생의 원인에 입각한 기존약제와 다른 기전의 새로운 약제 개발 등이 필요할 것이다.

중심 단어: 당뇨병; 당뇨병성 말초신경병증; 약물치료

감사의 글

당뇨병성 신경병증에 대한 많은 가르침과 조언을 주신 대한당뇨병학회 신경병증 연구회 회장님 및 회원분들께 감사의 글을 드린다.

REFERENCES

1. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43: 817-824.
2. Candrilli SD, Davis KL, Kan HJ, Lucero MA, Rousculp MD. Prevalence and the associated burden of illness of symptoms of diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 2007;21:306-314.
3. Kim SS, Won JC, Kwon HS, et al. Prevalence and clinical implications of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: results from a nationwide hospital-based study of diabetic neuropathy in Korea. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:522-529.
4. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al.; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28: 956-962.
5. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000;43:957-973.
6. Dyck PJ, Overland CJ, Low PA, et al. Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy: CI vs. NPhys trial. *Muscle Nerve*

- 2010;42:157-164.
7. Valk GD, de Sonnaville JJ, van Houtum WH, et al. The assessment of diabetic polyneuropathy in daily clinical practice: reproducibility and validity of Semmes Weinstein monofilaments examination and clinical neurological examination. *Muscle Nerve* 1997;20:116-118.
8. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998;15:508-514.
9. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000;55:915-920.
10. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-251.
11. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology* 2007;68:1178-1182.
12. Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. *J Pain* 2006;7:892-900.
13. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366:1719-1724.
14. Tesfaye S, Stevens L, Stephenson J, et al. The prevalence of diabetic neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996;39:1377-1384.
15. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;122:561-568.
16. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *New Engl J Med* 2005;352:341-350.
17. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
18. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
19. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.
20. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Med* 2004;21:114-121.
21. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with a-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy – The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006;29:2365-2370.
22. Ziegler D. Treatment of diabetic polyneuropathy: Update 2006. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1084:250-266.
23. Keen H, Payan J, Allawi J, et al. Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. The gamma-Linolenic Acid Multicenter Trial Group. *Diabetes Care* 1993;16:8-15.
24. Berger A, Dukes E, Edelnerg J, Stacey B, Oster G. Use of tricyclic antidepressants in older patients with diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain* 2007;23:251-258.
25. Rose MA, Kam PC. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anesthesia* 2002;57:451-462.
26. Backonja M, Beydoun A, Edward KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus; a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-1836.
27. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-638.
28. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-1534.
29. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003726.
30. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
31. McCleane G. Topical application of doxepine hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:574-579.
32. Chong MS, Hester J. Diabetic painful neuropathy: current and future treatment option. *Drugs* 2007;67:569-585.