

糖尿病に関するトピックス紹介 by 研究推進委員会 No. 33

2型糖尿病女性の妊娠中のメトホルミン治療に関するトライアル結果についての報告

～インスリン治療 vs インスリン + メトホルミン治療～

執筆担当：八代 智子（国立病院機構 埼玉病院）

トピックス担当：林 太祐（日本医科大学付属病院 薬剤部）

妊娠時や妊娠中におけるメトホルミン使用に関するデータはいまだ数少ない。

一方、2型糖尿病女性に対するメトホルミンの使用は増加してきており、妊娠時におけるこれらの層に対するデータも依然として少ない。「糖尿病診療ガイドライン 2019」¹⁾の妊娠中の薬物治療の項においても、「メトホルミンはインスリンよりも平均出生体重が小さいことや小児期にかけてBMIが高くなったことが報告されているなど安全性に関する情報が不足している。」と明記されている。このような状況下が続く中、2型糖尿病妊婦に対して、標準治療のインスリン療法と比較してメトホルミン上乗せ治療を行った場合の妊娠転帰や新生児へのリスクを調査する研究結果²⁾が報告されたので紹介する。

この研究は国際共同、プラセボ対象、二重盲検、ランダム化試験で行われ、カナダ 25施設とオーストラリア 4施設の 29施設で行われた。対象女性は 18-45 歳、妊娠前又は妊娠 20 週までに 2 型糖尿病と診断された女性でインスリン治療を受けていること、単胎妊娠、また 1 型糖尿病患者は除外された。インスリン治療は食前に超速攻型インスリン、寝る前に持効型インスリンを使用する治療が行われ、対象者は既存のインスリン治療に加え、メトホルミン又はプラセボにランダムに割り振り分けられた。両群ともに朝食前の血糖値と夕食後 2 時間の血糖値を測定し、食前 95mg/dL、食後 2 時間値 120mg/dL となるようにインスリン量は調整された。メトホルミンは 2 週間以上かけて 1 日 2 回・2000mg/日まで徐々に増量した。

2011 年 5 月 25 日から 2018 年 11 月 11 日の間、メトホルミン群またはプラセボ群に割付され、対象者数はそれぞれ 253 名、249 名であった。平均年齢 35 歳、メトホルミン群の 77%、プラセボ群の 76%が肥満、メトホルミン群の 70%、プラセボ群の 70%が非ヨーロッパ人、メトホルミン群の 43%、プラセボ群の 43%が社会的不利益の層に該当していた。フォローアップの中央値は 20.9 週であった。介入した両グループに完全な visit 内容に違いはなかった。調査期間を通してのメトホルミンの服薬コンプライアンスは両群とも 77%であった。

プライマリーアウトカムに対するデータはメトホルミン群で 233 人 (92%)、プラセボ群で 240 (96%) であった。プラセボ群と比較しても、メトホルミン治療群は血糖コントロールも良く、インスリン量については減量傾向 (1.1 単位/Kg/day vs 1.5 単位/Kg/day)、体重増加についても鈍化傾向 (7.2Kg vs 9Kg)、帝王切開率については減少傾向 (53% vs 63%) であった。両群の血圧障害については重要な差はなかった。メトホルミン群の新生児

体重は低体重傾向にあり (3156 g vs 3375g)、97%タイルを超えるものは少なかった (9% vs 12%)。4000g 又はそれ以上の巨大児はメトホルミン群で少ない (12% vs 19%) 傾向であった。メトホルミン暴露児では新生児の体脂肪蓄積量 (皮下脂肪合計 16mm vs 17.4mm)、新生児の体脂肪率 (13.2% vs 14.6%) は少なかった。一方、SGA はメトホルミン群でやや多かった (13% vs 7%)。両群間の c-peptide に差はなかった。もっとも多い有害事象は胃腸障害であったが両群に差はなかった。新生児の複合結果[流産、妊娠帰結、死産、新生児死 (生後 28 日まで)、早産 (37 週未満)、出生時の怪我、中等度・重症 RDS、NICU 入室率 (24 時間以上)]については両群に重要な違いはなかった。

この MiTy トライアルの目的は 2 型糖尿病妊婦に対して標準治療のインスリン治療にメトホルミンを加えるべきか否かを調査すること、焦点としては新生児死亡や新生児罹患のリスクを増やすのか減らすのかを調査することであった。この研究結果において、新生児について複合的なプライマリーアウトカムや重大な新生児アウトカムに重要な違いはなかった。また、母体に好影響をもたらした。すなわちメトホルミン群においては血糖コントロールを改善し、インスリン需要量を低下させ、体重増加を抑制し、帝王切開率を低下させ、出生体重や脂肪量を適正に抑制し、極端な LGA を減少させた。しかし、SGA は増加した。この点は重要である。なぜなら、SGA で生まれた児は新生児合併症のリスクが増大するからである。今回の研究では Small Infant の数の増加は、サイズが小さいけれども健康的なのかそれとも病理学的に成長制限されたものなのかは明らかになっていない。また、いくつかの研究³⁾において、非常に厳格な血糖コントロール下においても SGA が多い結果となっている。しかしながら、この研究下のメトホルミン群ではそれほど厳格な血糖コントロールではなかった。非糖尿病の肥満女性⁴⁾ や PCOS 女性⁵⁾ が妊娠期間中にメトホルミンを使用した研究では、出生体重に影響なく、SGA で生まれた児の数の増加もなかった。すなわち、メトホルミンが成長に直接作用する効果は間接的効果より低いと考えられると筆者は述べている。

繰り返しになるが、今回の MiTy トライアルの目的は 2 型糖尿病妊婦に対して標準治療のインスリン治療にメトホルミンを加えるべきか否かを調査することであり、新生児については複合的なプライマリーアウトカムや重大な新生児アウトカムに重要な違いはなく、また、母体に好影響をもたらすと結果となった。とくに社会的背景 (高価なインスリン治療を享受できない地域又は人々) を考慮した場合、これまでのインスリン標準治療にメトホルミンを上乗せする治療は有効であると考えられる。

今後、2 型糖尿病女性が妊娠中のメトホルミン使用を検討していく上で、この研究結果について熟考する機会をもつことは重要であると考えられる。加えて、今後もメトホルミンに暴露された児の幼少期や思春期、成人期をフォローアップすることは、メトホルミンに暴露された児の将来の健康に対する多くの情報を得るうえで重要になるだろう。

COI 開示について

執筆者は本文に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはない。

- 1) 糖尿病診療ガイドライン 2019 妊婦の糖代謝異常 p.283-304 日本糖尿病学会
- 2) Denice S Feig. *et al*: Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy(MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 834–44
- 3) Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus—how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 646–53.
- 4) Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women(EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 778–86.
- 5) Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: e448–55