

妊娠糖尿病に対する4種のインスリンアナログ製剤の安全性に関するメタ解析研究

執筆担当: 八代智子(村山医療センター治験管理室)

トピックス担当: 亀井敬泰(神戸学院大学薬学部)

約 10 年前の調査において、米国での妊娠糖尿病患者の発生率は 9.2%を示しており、その予備群を含めると 20%以上に達すると推定されている (1,2)。2008 年に *New England Journal of Medicine* 誌に発表された *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) Study* によると、妊娠中の高血糖は新生児の体重増加や帝王切開率の増加、新生児高血糖等を引き起こす可能性を増大させる (3)。従って、それらのリスクを低減させるために、妊娠糖尿病患者の血糖値を正常にコントロールするための治療が重要となる。

妊娠時の耐糖能異常の治療には、インスリン製剤が使用される。近年では、様々な種類のインスリンアナログ製剤が開発され、それらの使用により糖尿病の治療成績は改善されてきているが、現状では妊娠時のインスリンアナログ製剤について安全性が確認されているわけではない。そこで最近、妊娠糖尿病患者における超速効型(アスパルトおよびリスプロ)および持効型インスリン製剤(グラルギンおよびデテムル)の安全性についてメタ解析を実施した研究成果が報告されたので、トピックスとして紹介する (4)。

本研究では、Embase、PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials から 2014 年 5 月 31 日までに検索・収集したデータを解析に使用した。データの採用基準として、①妊娠糖尿病あるいはその予備群を対象としていること、②レギュラーもしくは NPH インスリンとその他のインスリン製剤(アスパルト、リスプロ、グラルギンもしくはデテムル)の 2 群を比較していること、③対照群と比較群の両方で胎児と母体での効果を検証していること、④前向き、後ろ向き、あるいは無作為研究(Randomized Controlled Trial: RCT)であることの 4 項目を設定した。一方、ヒト以外のデータ、治療期間が不明瞭なデータ、英語以外の言語で作成された論文データについては、本研究の対象外とした。収集された各研究の質は、2 名もしくは 3 名の研究者により、Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale standards もしくは Cochrane Collaboration's tools を用いて精査され、さらに Review Manager (RevMan) により解析された。3519 件の研究例のうち、最終的に 24 件のデータが上記の基準に適合した(内訳は、リスプロを用いた 9 件の観察研究、アスパルトを用いた 5 件の無作為試験、グラルギンを用いた 8 件の観察研究、および、デテムルを用いた観察研究と無作為試験が 1 件ずつ)。

まず、レギュラーインスリンと比較して、リスプロ投与群においては、新生児の黄疸および母体の重症低血糖の発生が減少する一方で、在胎週数と比して胎児が大きくなる胎児発育過剰(Large-for-Gestational-Age: LGA)あるいは出生時の過体重(出生体重 4000g 以

上)の発生が増加した。アスパルトについては、レギュラーインスリンと比較して巨大児の発生率に差は認められず、帝王切開率にも影響しなかった。また、グラルギンについてもレギュラーインスリンと比較して出生体重に差はなく、その他のリスク(新生児低血糖、LGA等)を上昇させなかった。デテミルについての RCT 及びケースコントロール研究からも、同様の結果が得られている。

以上より、アスパルト、グラルギン、および、デテミルの使用により、母親や胎児に悪影響が認められなかったため、これらのインスリンアナログ製剤が妊娠中の耐糖能異常を治療するための適した選択肢となることが示唆された。一方でリスプロは、LGA や過体重児の発生を増加させることが示唆された。これは、リスプロ自身が胎盤に発現するインスリン様成長因子(IGF)受容体を刺激し、胎児の成長を促すことに起因している可能性があるとして著者らは推察している(5)。

2008年、英国の妊娠糖尿病治療指針では、妊娠糖尿病治療におけるアスパルトおよびリスプロの安全性について明記している。また、米国内分泌学会においても、糖尿病の女性に対してレギュラーインスリンではなく、アスパルトあるいはリスプロを使用することを推奨している。それに対し、本研究の解析結果では、リスプロがLGA や過体重児の発生を引き起こすことを示唆しており(これらは出生時に神経や筋肉を損傷させる可能性がある)、それら指針に一部疑問を投げかける結果となっている。一方、米国内分泌学会は、持効型インスリンアナログ製剤(グラルギンあるいはデテミル)で治療している糖尿病の女性患者は、妊娠後も継続してそれらを使用することを推奨している(ただし、FDAはグラルギンの使用を認可していない)。

このように本研究は、妊娠糖尿病治療におけるアスパルトやデテミルの安全性を示唆するものであったが、特にリスプロの活用データを中心に本研究で活用した情報の多くは、無作為化されていない観察研究から得られたデータでもあったため、対象者選定におけるバイアスを完全に排除できていないと推察される。本研究の成果を実証するために、無作為化比較研究におけるさらなる検証が必要である。

本トピックにて紹介したメタ解析研究に対する私見として、多くの後向き研究の結果に前向き無作為化研究の成果を重ねることにより、耐糖能異常を有する妊婦に対するインスリンアナログ製剤の安全性が徐々に実証されてきたという印象を受けた。妊婦という複雑な対象集団であるが、今後さらに展開されるであろう前向き研究に向けた途中経過を学ぶ視点で読んでみると興味深い記事ではないかと思う。

参考文献

- 1) Lawrence JM et al, Diabetes Care (2008) 31: 899-904.
- 2) DeSisto CL et al, Prev Chronic Dis (2014) 19: E104
- 3) HAPO Study Cooperative Research Group et al, New Engl J Med (2008) 358: 1991-2002.

4) ShiShi L et al, Arch Gynecol Obstet (2015) 292: 749-756.

5) Wilde MI et al, Drugs (1997) 54: 597-614.