

メトホルミンまたはインスリンで治療した妊娠糖尿病母体から出生した児の
長期的なアウトカムについて

執筆担当 国立病院機構 西埼玉中央病院 薬剤部 八代 智子
トピックス担当 東京薬科大学 薬学部 秋山滋男

妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus : 以下 GDM) の有病率は地域や国といった範囲を超えて急速に増加してきている。GDM においてインスリンは食事やライフスタイルで目標とする血糖コントロールを満たせなかった場合の薬物療法における第一選択薬である。一方、インスリンは頻回注射や低血糖のリスク、経口薬に比べて高価であるという観点から、近年、世界ではメトホルミンの使用が増加してきている。(日本ではメトホルミンは妊婦に対して使用禁忌であるが、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS : polycystic ovary syndrome) に対して保険適応外ではあるが使用されている現状が少なからずある)。また、妊娠後、メトホルミン治療群はインスリン治療群と比較してリスクを上昇させず、有益であることも示唆されている。しかし、重要なことは、出生後の児の長期アウトカムについての報告が少ないことである。今回、GDM によりメトホルミンまたはインスリン治療をされた母親から生まれた児の長期アウトカムを調査した Zhen XM らの報告¹⁾があるのでここで紹介する。

本報告は Pubmed、EMBASE、CENTRAL、CNKI 等の文献検索データベースを利用し、2018.5.27.までに出版された GDM 治療に対して、盲検または無作為化された非盲検でメトホルミンとインスリンを比較した児のフォローアップ研究のすべての文献を対象として調査している。まず、MiG trial²⁾ は 2008 年に発表された GDM 治療に対する大規模ランダム化比較試験で、751 例がメトホルミン群またはインスリン治療群に割り付けられ、メトホルミン群の約半数にインスリンが併用された。その結果、両群で 1 次アウトカムや 2 次アウトカムに差はなく、新生児の奇形発症にも両群で有意差はなかった。

MiG trial において出生した児のフォローアップ調査を行ったのが MiG TOFU Study³⁾ である。この study は生体インピーダンス法や、DEXA (dual-

energy X-ray absorptiometry) 法、MRI (Magnetic Resonance Imaging) 検査等を使って調査している。メトホルミン治療群とインスリン治療群との間に無作為に割り付けられた女性を対象にして調査した結果、メトホルミン治療群は治療中の血糖は高めであり ($p = 0.002$)、出生時体重も増加していた ($p = 0.029$)。しかし、7歳の時点では、調査項目の体組成のすべての尺度において両群に有意差は見られなかった。アデレードサブグループ解析では、体重はメトホルミン治療群が $37.0 \pm 12.6\text{kg}$ であり、インスリン治療群 $32.7 \pm 7.7\text{kg}$; $p=0.049$ に比べて増加しており、腹囲もメトホルミン治療群 $69.1 \pm 12.2\text{cm}$ とインスリン治療群の $64.2 \pm 8.4\text{cm}$; $p=0.04$ に比べて大きかった。また、わずかではあるが上腕周囲径がメトホルミン治療群 $23.0 \pm 4.3\text{cm}$ とインスリン治療群 $21.2 \pm 2.9\text{cm}$; $p=0.02$ に比べ長く、上腕脂肪量も多かった。ただし、全体の脂肪量は両群とも差が認められなかった。両群を比較すると、インスリン治療群に比べてメトホルミン治療群の方が皮下脂肪量 ($3231 \pm 2412\text{cm}^3$ vs $2398 \pm 1566\text{cm}^3$; $p=0.059$) と内臓脂肪量 ($941 \pm 629\text{cm}^3$ vs $722 \pm 365\text{cm}^3$; $p=0.051$) が増加傾向にあることが明らかになった。以前、報告されている PCOS に対するメトホルミン治療で母から出生した児がプラセボ対象の児に比べて体重が増加していた研究報告を踏まえて、今後、継続して検討していく必要がある。

Ijas⁴⁾らの報告では、メトホルミンまたはインスリン治療の児を6、12および18カ月の時点で調査を行ったところ、メトホルミン治療群の児はインスリン治療群の児と比較して、12カ月時においての体重が重く、18カ月時においては身長が高く体重も重かった。しかし、体組成は両グループとも差はなかった。また、18カ月時における運動機能発達に重要な差はなく、統計学的にも有意な差は認められなかった。このことから、メトホルミンの胎内での暴露は運動機能や言語・社会的発達に悪い影響は認められなかったと報告している。ただ、この研究は限定的でありサンプルサイズも小さい ($n=97$) ため、頻度の稀な事象 (例えば、発達の遅れ) などの数差が統計学的に検出には至らなかった可能性を考慮すべきであろう。

認知機能や運動機能については Woulders らが MiG trial に参加した母から生まれた2歳児の認知発達や運動発達について報告しており、インスリン治療群の児およびメトホルミン治療群の児での差はなかったと報告している。ただ、この研究もフォローアップ脱落例が多く、児の発達を評価するには対象者の民

族性やライフスタイルという因子も分析することが必要であると述べている。

血圧については、Battin らから、MiG trial に参加した母から生まれた 2 歳児の血圧について調査し、メトホルミン治療群の児とインスリン治療群の児を比較して統計学的に有意な差はなかったと報告している。ただし、対象者 577 人の児のうち血圧測定値が得られた割合が 30%未満であることから考えると、この結果も極めて限定的である。2 歳児でのモニタリングではおそらく測定時期が早いため血圧や心血管状態の相違点を明確にできなかった可能性が考えられ、今後さらにフォローアップ調査をする必要があると述べられている。

現時点で最終的な見解を述べるのは時期尚早ではあるが、これまでのフォローアップ研究から、インスリン治療群と比較してメトホルミン治療群での GDM から生まれた児に、体の成長や発達において有害事象のリスクを増大させるものは示されなかった。今後、医療者らは、メトホルミン治療を考慮する GDM の全ての母親に対して、長期的な影響（未来の子供（子孫）たちへの影響）を明らかにしていくために、児のデータの利用について協力・相談を行っていくことが必要であろう。また、民族性や生活習慣などの要因はアウトカムに影響を与えるため、これらの要因を明らかにしておくことも有益な情報を得るためには必要であると述べられている。

今回はメトホルミンに絡んだレビューを紹介したが、メトホルミンに限らず、薬が次世代（子孫）たちへどのように影響していくのかを経時的に明らかにしていくことは重要であると改めて考えさせられる文献ではないだろうか。

参考文献

1. X.M. Zhen *et al*, *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, **144**, 82-92.
2. J.A. Rowan *et al*, *N. Engl. J. Med*, 2008, **358**, 2003-2015.
3. J.A. Rowan *et al*, *Diabetes Care*, 2011, **10**, 2279-2284.
4. H. Ijas *et al*, *BJOG*, 2015, **10**, 994-1000.