

## Effect of acupuncture and metformin on insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance: a three-armed randomized controlled trial

Qidan Wen 1,†, Min Hu 1,2,†, Maohua Lai1,2, Juan Li1,2, Zhenxing Hu3, Kewei Quan4, Jia Liu1, Hua Liu1,2, Yanbing Meng5, Suling Wang5, Xiaohui Wen1, Chuyi Yu1, Shuna Li1, Shiya Huang1, Yanhua Zheng6, Han Lin1, Xingyan Liang1, Lingjing Lu1, Zhefen Mai1, Chunren Zhang1, Taixiang Wu7, Ernest H.Y. Ng 8, Elisabet Stener-Victorin 1,9,\* and Hongxia Ma 1,2,\*

多嚢胞性卵巣症候群とインスリン抵抗性を有する女性における鍼治療およびメトホルミンのインスリン感受性改善効果について: 3 群無作為比較試験

### ▷Abstract

#### STUDY QUESTION

鍼治療はメトホルミンや偽鍼治療と比較して多嚢胞性卵巣症候群(以下 PCOS)かつインスリン抵抗性(以下 IR)を有する女性のインスリン感受性を改善できるのか

#### SUMMARY ANSWER

PCOS および IR の女性に対して、鍼治療はメトホルミンや偽鍼治療よりインスリン感受性改善に効果があるという結果は得られなかった。

#### WHAT IS KNOWN ALREADY

非対照研究では PCOS および IR の女性に対して、鍼治療はメトホルミンと比較して、副作用が少なくインスリン感受性を改善することが示されている。しかしながら、鍼治療とメトホルミンや偽鍼治療とのインスリン感受性改善効果についてランダム化比較試験でのデータは不十分である。

#### STUDY DESIGN, SIZE, DURATION

2015 年 11 月から 2018 年 2 月にかけて、3 つの病院で PCOS および IR の女性 342 名を登録し、2018 年 10 月まで 3 ヶ月間フォローアップを行った 3 群間ランダム化比較試験

#### PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS

18 歳から 40 歳で、PCOS かつ HOMA-IR $\geq$ 2.14 の女性を鍼治療+偽薬群、メトホルミン+偽鍼治療群、偽鍼治療+偽薬群にランダムに割り付け、4 ヶ月治療を行い、3 ヶ月のフォローアップを行った。鍼治療は真偽を問わず週 3 回行われ、0.5g のメトホルミンまたは偽薬が 1 日 3 回投与された。主要評価項目は HOMA-IR の治療介入前測定値からの改善とし、副次評価項目は経口血糖負荷試験におけるグルコース AUC の変化、BMI、治療中の副作用とした。

#### MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE

4 ヶ月の治療介入ののち、HOMA-IR の変化率は、鍼治療群では-0.5(14.7%減少)、メトホルミン治療群では-1.0(25.0%減少)、偽鍼治療群では-0.3(8.6%減少)であった。鍼治療群はメトホルミン治療群と比較して、HOMA-IR をより改善することはできなかった。4 ヶ月間の治療期間中、下痢・嘔気・食欲低下・全身倦怠感・嘔吐・胃不快感などの消化器症状の副作用発現はメトホルミン治療群で最も多かった。あざは鍼治療群で最も多かった。

#### LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION

鍼治療群における HOMA-IR の改善を見込むにはサンプルサイズが小さすぎた可能性がある事、妊娠によって研究を離脱した際には、その後の血液検査を施行しておらず交絡因子となる可能性がある事

## ▶Introduction

多嚢胞性卵巣症候群の有病率は 5~20%程度であり、生殖年齢の女性によくみられる代謝・内分泌障害である。排卵機能障害、多嚢胞性卵巣、アンドロゲン過剰を特徴とし、PCOS の 50~75%がインスリン抵抗性に悩まされている。IR および代償性高インスリン血症は性ホルモン結合グロブリンの肝臓での産生を抑制する一方で、卵巣機能障害および代謝障害を増悪させ、高アンドロゲン血症を増悪させる事で、2 型糖尿病の発症リスクを高める。

メトホルミンは一般的に PCOS および IR の女性の代謝性合併症および生殖機能障害の改善目的に使用される。メトホルミンは体重・血漿インスリン値・血圧を低下させ、過剰なアンドロゲン排出を阻害する事で、月経周期と排卵機能を整える。しかしながら、消化器症状の副作用のため制限もあり、慢性的な使用は乳酸アシドーシスを引き起こす可能性がある。

鍼治療は中医学のひとつであるが、PCOS の女性における鍼治療の有用性については議論の余地がある。システマティックレビューおよびいくつかの研究では、電気鍼療法が PCOS の女性や動物モデルにおいて、交感神経や副交感神経の活性化を通じて、全身のグルコース取り込みを増加させ、インスリン感受性を改善する可能性があることを示唆している。我々の前研究では、鍼治療が治療 5 週間後および 6 ヶ月後の PCOS および IR の女性において HOMA-IR に重要な影響を与えることを示した。ただし、PCOS および IR の女性における鍼灸の効果を確認するために、適切に設計されたランダム化比較試験が必要である。主目的は鍼治療がメトホルミンや偽鍼治療と比較し、より効果的にインスリン感受性を改善するという仮説を評価することである。

## ▶Materials and methods

### Study design

中国の病院での PCOS および IR である 342 名の女性がランダムに選ばれた。参加者は事前に書面でのインフォームドコンセントを行い、研究は各医療機関の審査委員会によって承認され、監査機関に適切にモニタリングされた。

### Participants

参加者は 18 歳から 40 歳の BMI $\leq$ 18.5kg/m<sup>2</sup> であり、PCOS および IR と診断されている女性である。PCOS の診断は 2004 年に改定されたロツテルダム基準に準じており、以下の 3 つの症状のうち少なくとも 2 つを有するものとしている(稀発/無月経、生化学的および/またはアンドロゲン過剰症の臨床徴候、多嚢胞性卵巣)。IR は HOMA-IR で評価され、HOMA-IR $\geq$ 2.14 で IR と診断している。早急な妊娠を希望しておらず、バリア避妊法を 7 ヶ月間使用する意思のある女性を募集した。高プロラクチン血症、FSH $>$ 15mIU/mL、甲状腺機能障害、糖尿病などの内分泌疾患のある女性は、クッシング症候群やアンドロゲン分泌腫瘍、子宮頸癌、子宮内膜癌、乳癌と同様除外された。

### Randomization

参加者は、鍼治療+偽薬群、メトホルミン+偽鍼治療群、偽鍼治療+偽薬群に 1:1:1 の比率でランダムに割り付けられた。オンライン医療研究管理プラットフォームによるランダム化が実行され、3 つの参加サイトで階層化され、個別のランダム化が使用された。鍼治療の内容については鍼灸師およびデータ管理者のみに知らされた。メトホルミンおよび偽薬は、研究のために商業薬局供給会社によって事前にラベリングされたバッグに詰められ、治療開始時に参加者に手渡された。

### Interventions

治療介入は基礎検査の 2 日後から開始された。参加者は 3 群の治療がしっかりと比較評価できるよう、適度な運動とバランスのよい食事を心がけるよう指導された。鍼治療および偽鍼治療は 1 回 30 分間、週に 3 回施行さ

れ、1~3日の間隔で行われ、4ヶ月で合計48回行った。鍼治療は5年以上理論的および実践的な教育を受け、プロトコルに準ずることのできる鍼灸師が行った。

鍼治療では我々の以前のプロトコルと同様に2ヶ所の経穴を交互に治療した。合計14本の鍼を配置し、親指と人差し指で回転させて、手動で刺激し、挿入時の鍼の感覚を引き起こした。その刺激は求心性神経繊維の活性化を示し、しびれ感、膨満感または電氣的なうずきとして表出される。膝と腹部に配置された鍼に低周波(2Hz)の電気刺激を与え、その後に局所的な筋収縮が痛みや不快感を感じない程度に起こるよう強さを調整した。手足に配置された鍼は、10分ごとに合計4回手動で刺激された。偽鍼療法では、鍼を肩と上腕に5mm未満の深さで鍼を挿入し、擬似的に電気を流す刺激装置で、手動刺激は行わなかった。

メトホルミンおよび偽薬は初回鍼治療の際に手渡された。メトホルミンおよび偽薬は336錠処方され、経口投与量は0.5gを1日3回、4ヶ月間投与した。下痢、嘔吐、めまいなどの副作用がある参加者は0.5gを1日2回または1回に減量し、コーディネーターが記録した。空包と残薬は使用された薬剤量を記録するため、研究コーディネーターに渡され、記録し、破棄された。

### Outcomes

主要評価項目は治療前後のHOMA-IRの変化とした。副次評価項目は以下のものとした: BMI, ウエストとヒップの比率, ニキビ病変数, 多毛の程度, FPG, FINS, グルコース AUC, インスリン AUC, HOMA- $\beta$ , Cペプチド, HbA1c, LH/FSH, 総テストステロンおよび遊離アンドロゲン指数, 治療期間中の有害事象

研究期間中の身体活動の程度は国際身体活動アンケート(IPAQ)によって記録された。

### Statistical analysis

我々のパイロット研究では、HOMA-IRはPCOSおよびIRの女性で、3ヶ月の鍼治療によって $4.3 \pm 2.5$ から $3.7 \pm 2.1$ に大幅に減少した。よってHOMA-IRは鍼治療の4ヶ月後に25%減少し、偽鍼治療では5%減少すると予測した。よって4ヶ月後の治療間の差は20%であると予測された。サンプルサイズは香港中分大学産婦人科がサポートするソフトウェア統計ツールキットを使用して算出され、20%のドロップアウト率を想定し、グループあたり95~114名、3グループで合計342名と算出された。

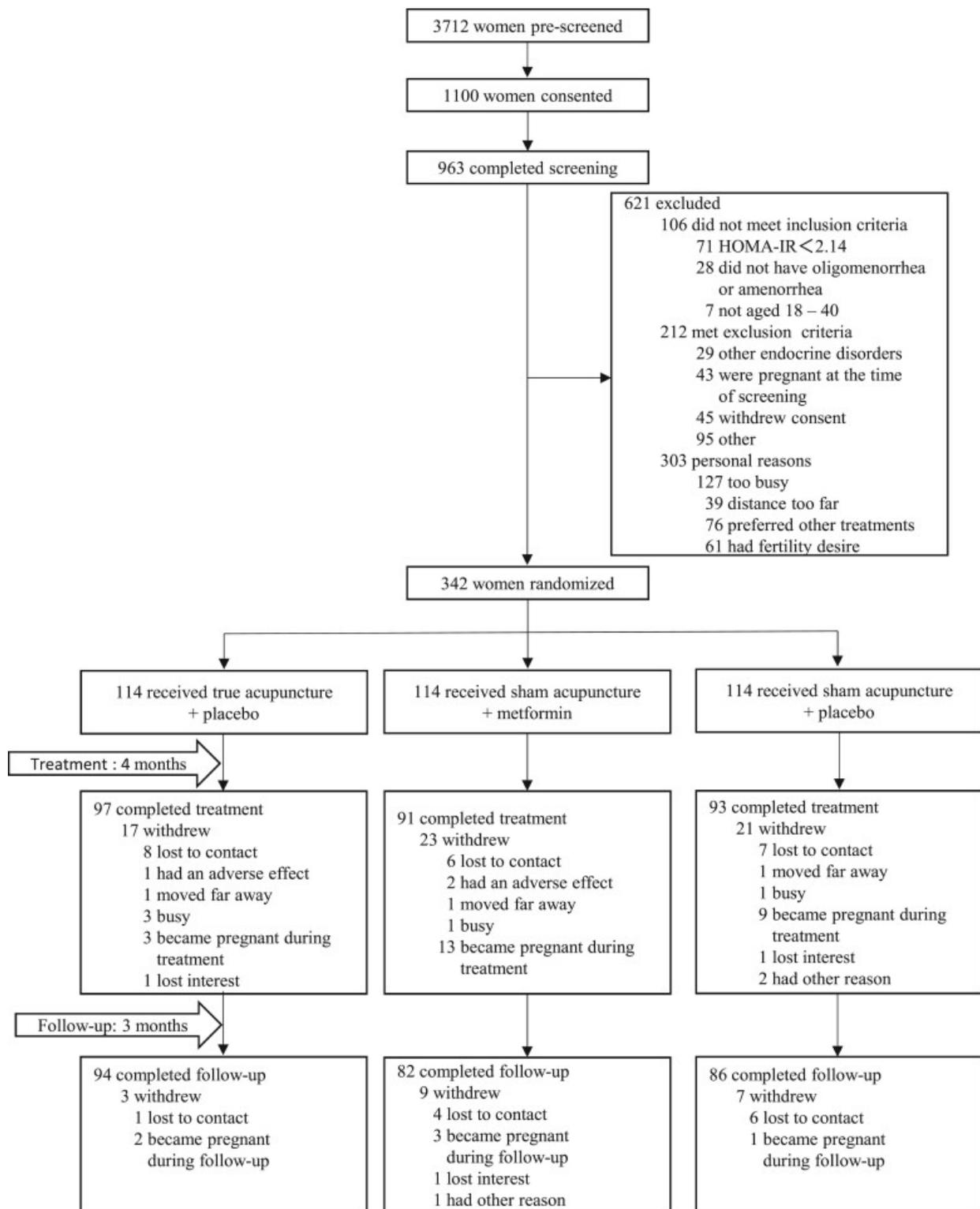
結果はITTに従って分析された。基礎の欠損データの影響を評価するために、ランダムに欠損を仮定して多重代入法をおこなった。連続変数の正規分布を検定するためにはKolmogorov-Smirnov検定を使用した。群間比較は、カテゴリ変数についてはカイ二乗またはフィッシャー検定のいずれかによって、連続変数についてはスチューデントのt検定またはMann-WhitneyのU検定のいずれかを使用した。すべてのP値は多重比較のために調整は行われなかった。P値<0.05は統計的に有意であるとみなされた。すべての統計分析はSPSSソフトウェアバージョン23.0を使用して実行された。

## **▶Results**

### Participant flow

2015年11月から2018年2月の間に、342人の女性が3つの治療群にランダムに割り当てられ、最後の参加者は2018年10月にフォローアップを終了した。合計で281人(82.2%)が治療を終了し、262人(76.6%)がフォローアップを完遂した。離脱率は開始7ヶ月後、鍼治療群で17.5%(20/114)、メトホルミン群で28.1%(32/114)、偽鍼治療群で24.6%(28/114)であった。離脱の理由は図のとおりで妊娠のために離脱となった女性をSupplementaryに記載する。もともと鍼治療の経験があった女性は3群で類似していた。

Figure.1



**Supplementary Table S1 Participant dropout because of pregnancy.**

Women who became pregnant and dropped out	True acupuncture + Placebo (True acupuncture)	Sham acupuncture + Metformin (Metformin)	Sham acupuncture + Placebo (Sham acupuncture)	P-value*	
				True acupuncture versus Sham acupuncture	True acupuncture versus Metformin
Between baseline and 4 months after baseline visit, n (%)	3 (2.6%)	13 (11.4%)	9 (7.9%)	0.08	0.01
Between baseline and 7 months after baseline visit, n (%)	5 (4.4%)	16 (14.0%)	10 (8.8%)	0.18	0.01

\*Between-group comparisons were calculated using the  $\chi^2$  test. All tests were two-sided, and a P-value <0.05 was considered significant.

**Table 1** Baseline characteristics of participants.

Characteristics <sup>a</sup>	True acupuncture + Placebo (True acupuncture) n = 114	Sham acupuncture + Metformin (Metformin) n = 114	Sham acupuncture + Placebo (Sham acupuncture) n = 114
<b>Biometric features</b>			
Age, median (IQR), years	27.0 (25.0 to 31.0)	27.0 (25.0 to 30.0)	27.0 (24.0 to 29.0)
BMI, mean (SD), kg/m <sup>2†</sup>	25.9 (4.3)	26.4 (5.0)	26.4 (4.7)
WHR, median (IQR)	0.9 (0.8 to 0.9)	0.9 (0.8 to 0.9)	0.9 (0.8 to 0.9)
Acne score, mean (SD)	0.6 (0.8)	0.6 (0.8)	0.6 (0.8)
Hirsutism score, mean (SD)	3.6 (3.6)	3.9 (4.1)	3.9 (3.9)
<b>Fasting serum levels</b>			
HOMA-IR, median (IQR) <sup>‡</sup>	3.4 (2.6 to 4.9)	4.0 (2.8 to 6.3)	3.5 (2.8 to 4.9)
FPG, median (IQR), mmol/l	5.3 (5.0 to 5.6)	5.2 (5.0 to 5.5)	5.2 (4.8 to 5.4)
FINS, median (IQR), mU/l	15.5 (11.1 to 19.8)	17.1 (12.7 to 25.5)	16.0 (12.5 to 21.4)
Glucose <sub>AUC</sub> , mean (SD), mmol/l × min <sup>§</sup>	15.5 (3.1)	15.5 (3.4)	15.0 (3.2)
Insulin <sub>AUC</sub> , median (IQR), mU/l × min <sup>‡</sup>	221.4 (131.0 to 322.9)	256.9 (158.1 to 329.9)	215.9 (154.5 to 325.8)
HOMA-β, median (IQR), % <sup>¶</sup>	178.0 (125.2 to 234.6)	214.6 (145.2 to 305.1)	191.6 (143.2 to 278.4)
C-peptide, median (IQR), nmol/l	0.9 (0.7 to 1.1)	1.0 (0.8 to 1.2)	0.9 (0.7 to 1.2)
HbA1C, median (IQR), %	5.3 (5.0 to 5.6)	5.3 (5.1 to 5.6)	5.3 (5.1 to 5.5)
TC, median (IQR), mmol/l	4.8 (4.4 to 5.4)	4.8 (4.1 to 5.4)	4.5 (4.1 to 5.3)
TG, median (IQR), mmol/l	1.4 (1.0 to 1.9)	1.4 (0.8 to 2.0)	1.2 (0.9 to 1.7)
HDL-C, median (IQR), mmol/l	1.3 (1.1 to 1.5)	1.2 (1.0 to 1.4)	1.3 (1.1 to 1.5)
LDL-C, median (IQR), mmol/l	2.9 (2.6 to 3.4)	3.0 (2.6 to 3.5)	2.9 (2.5 to 3.4)
ApoA-I, median (IQR), mmol/l	1.2 (1.1 to 1.3)	1.2 (1.1 to 1.3)	1.2 (1.1 to 1.3)
Apo B, median (IQR), mmol/l	0.9 (0.8 to 1.1)	0.9 (0.8 to 1.1)	0.9 (0.8 to 1.0)
LH, median (IQR), IU/l	9.9 (6.5 to 13.3)	9.8 (7.0 to 13.6)	10.1 (5.6 to 13.5)
FSH, mean (SD), IU/l	5.9 (1.8)	5.8 (1.6)	6.0 (1.5)
LH/FSH, median (IQR)	1.8 (1.1 to 2.5)	1.7 (1.3 to 2.3)	1.7 (1.0 to 2.4)
Total T, median (IQR), nmol/l	2.1 (1.6 to 2.8)	2.1 (1.5 to 2.8)	2.2 (1.8 to 2.8)
FAI, median (IQR) <sup>#</sup>	7.2 (4.6 to 10.8)	7.2 (4.3 to 11.0)	7.3 (4.5 to 11.8)
<b>Phenotypes of polycystic ovary syndrome, n (%)</b>			
Hyperandrogenism and ovulatory dysfunction	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Hyperandrogenism and polycystic ovarian morphology	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ovulatory dysfunction and polycystic ovarian morphology	80 (70.2%)	80 (70.2%)	82 (71.9%)
Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction and polycystic ovarian morphology	32 (28.1%)	33 (28.9%)	32 (28.1%)
<b>Previous acupuncture experience, n (%)</b>			
	8 (7.0%)	12 (10.5%)	7 (6.1%)

Apo B, apolipoprotein B; ApoA-I, apolipoprotein A-I; FAI, free androgen index; FINS, fasting insulin; FPG, fasting plasma glucose; Glucose<sub>AUC</sub>, the area under the curve during the oral glucose tolerance test (OGTT) for glucose (using the trapezoidal rule); HbA1C, hemoglobin A1c; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostatic model of assessment for insulin resistance; HOMA-β, homeostatic model assessment for beta cell function; Insulin<sub>AUC</sub>, the area under the curve during the OGTT for insulin (using the trapezoidal rule); LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LH/FSH, LH to FSH ratio; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; Total T, total testosterone; WHR, waist-to-hip ratio.

<sup>a</sup>Values are expressed as mean (SD) or median (25th to 75th percentile).

<sup>†</sup>Calculated as weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

<sup>‡</sup>Calculated as fasting plasma glucose (mmol/l) × fasting insulin (mU/l)/22.5.

<sup>§</sup>Calculated according to the formula: fasting plasma glucose (mmol/l)/2 + 1-h glucose (mmol/l) + 2-h glucose (mmol/l)/2.

<sup>||</sup>Calculated according to the formula: fasting insulin (mU/l)/2 + 1-h insulin (mU/l) + 2-h insulin (mU/l)/2.

<sup>¶</sup>Calculated as (20 × fasting insulin (mU/l))/(fasting plasma glucose (mmol/l) - 3.5).

<sup>#</sup>Calculated according to the formula: (total testosterone (nmol/l)/sex hormone-binding globulin (nmol/l)) × 100.

## Primary outcome

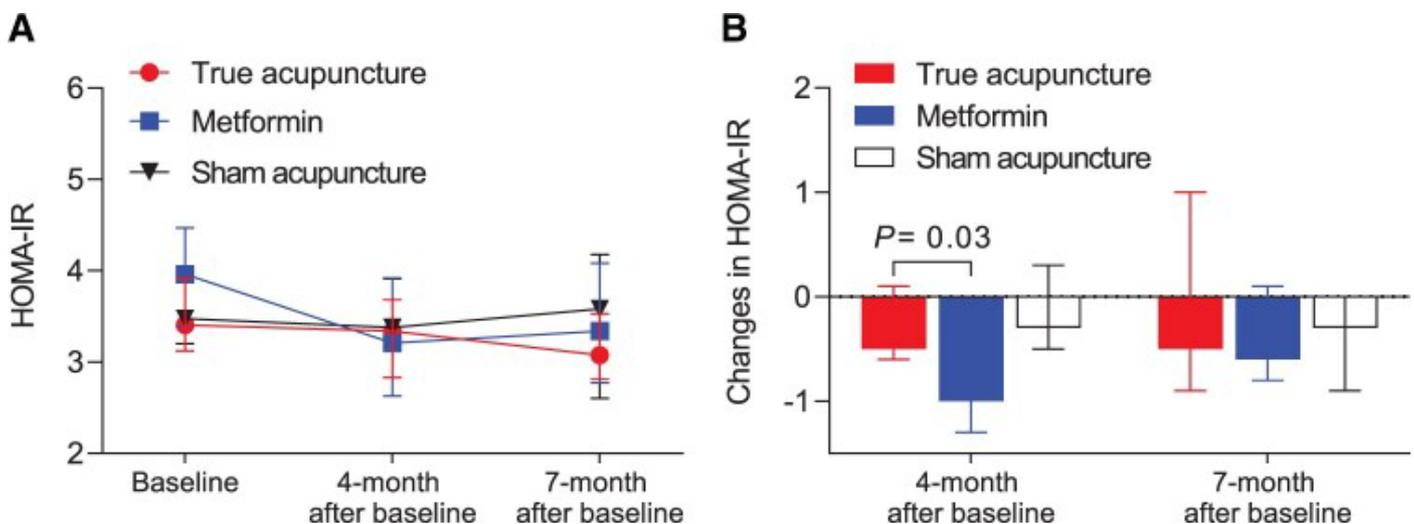
治療介入前の HOMA-IR の中央値は鍼治療群・メトホルミン群・偽鍼治療群でそれぞれ 3.0, 4.0, 3.5 であった。治療介入 4 ヶ月後の段階で HOMA-IR の改善は、鍼治療群においてメトホルミン群よりも効果が低かった。HOMA-IR の変化は治療介入後 4 ヶ月、フォローアップ終了段階で鍼治療群および偽鍼治療群で類似していた。4 ヶ月の治療後、HOMA-IR の変化は鍼治療群で-0.5 (14.7%減少), メトホルミン群で-1.0 (25.0%減少), 偽鍼治療群で-0.3 (8.6%減少)であった。

**Table II** Changes in HOMA-IR between groups.

Parameter	True acupuncture + Placebo (True acupuncture)	Sham acupuncture + Metformin (Metformin)	Sham acupuncture + Placebo (Sham acupuncture)	Absolute difference between groups (95% CI, P-value*)	
				True acupuncture versus Sham acupuncture	True acupuncture versus Metformin
HOMA-IR at 4 months after baseline visit, median (95% CI)	3.3 (3.2 to 4.3)	3.2 (3.4 to 4.4)	3.4 (3.7 to 4.8)		
HOMA-IR at 7 months after baseline visit, median (95% CI)	3.1 (3.0 to 5.2)	3.3 (3.5 to 4.8)	3.6 (3.4 to 4.4)		
Change from baseline to 4 months after baseline visit, median (95% CI)	-0.5 (-0.6 to 0.1)	-1.0 (-1.3 to -0.5)	-0.3 (-0.5 to 0.3)	-0.2 (-0.7 to 0.3)	0.6 (0.1 to 1.1)
No. of subjects	97	96	98	0.38	0.03
Changes from baseline to 7 months after baseline visit, median (95% CI)	-0.5 (-0.9 to 1.0)	-0.6 (-0.8 to 0.1)	-0.3 (-0.9 to 0.0)	0.5 (-0.6 to 1.6)	0.4 (-0.7 to 1.5)
No. of subjects	94	82	86	0.89	0.96

\*Between-group comparisons were carried out by Mann-Whitney U test. All tests were two-sided, and a P-value <0.05 was considered significant.

Figure.2



## Secondary outcomes

治療開始 4 ヶ月後で、鍼治療群は偽鍼治療群と比較して、FPG を有意に減少させ、グルコース AUC を有意に改善した。メトホルミン群は BMI および FINS の減少において、鍼治療群より優れていた。フォローアップ 7 ヶ月で鍼治療群は偽鍼治療群と比較して BMI を有意に減少させた。そのほかのグループ間の差はなかった。

身体活動は IPAQ で評価され、各群で活動時間に差はなかった。

114 人中 71 人 (62.3%) がメトホルミン総量の 90%以上を摂取し、14 人 (12.3%) が 70~90%を摂取し、18 人 (15.8%) が 50~70%を摂取し、11 人 (9.6%) が 50%未満であった。さらに 72 人 (63.2%) が 1 日 3 回内服した。副作用のために 10 人 (8.8%) が 1 日 1 回に、32 人 (28.1%) が 1 日 2 回に用量調整を行った。偽薬群では用量調整はなかった。

鍼治療群の 96 人 (84.2%), メトホルミン群の 91 人 (79.8%), 偽鍼治療群の 88 人 (77.2%) が 48 回の鍼治療を完了した。各群でアドヒアランスに差はなかった。

**Table III** The changes in secondary outcomes at 4 months after baseline visit.

Parameter	True acupuncture + Placebo (True acupuncture)	Sham acupuncture + Metformin (Metformin)	Sham acupuncture + Placebo (Sham acupuncture)	Absolute difference between groups (95% CI, P-value <sup>a</sup> )	
				True acupuncture versus Sham acupuncture	True acupuncture versus Metformin
<b>BMI</b>					
Median (95% CI), kg/m <sup>2</sup>	-0.5 (-0.9 to -0.4)	-1.2 (-1.4 to -0.8)	-0.4 (-0.8 to -0.4)	-0.1 (-0.4 to 0.2)	0.4 (0.1 to 0.8)
No. of subjects	96	96	98	0.43	0.002
<b>WHR</b>					
Median, (95% CI)	-0.0 (-0.0 to 0.0)	-0.0 (-0.0 to 0.0)	-0.0 (-0.0 to 0.0)	0.0 (-0.0 to 0.0)	0.0 (-0.0 to 0.0)
No. of subjects	97	96	98	0.84	0.71
<b>FPG</b>					
Median, (95% CI), mmol/l	-0.2 (-0.4 to -0.1)	-0.1 (-0.2 to 0.0)	0.0 (-0.1 to 0.1)	-0.2 (-0.4 to -0.0)	-0.1 (-0.3 to 0.1)
No. of subjects	97	96	98	0.01	0.24
<b>FINS</b>					
Median, (95% CI), mU/l	-1.3 (-2.0 to 0.8)	-3.5 (-4.9 to -2.1)	-1.6 (-2.3 to 0.8)	0.2 (-1.8 to 2.2)	2.9 (1.0 to 4.9)
No. of subjects	97	96	98	0.88	0.005
<b>Glucose<sub>AUC</sub></b>					
Mean (95% CI), mmol/l × min	-1.0 (-1.5 to -0.4)	0.2 (-0.3 to 0.6)	-0.4 (-1.0 to 0.1)	-0.5 (-1.3 to 0.2)	-1.2 (-1.9 to -0.5)
No. of subjects	97	95	96	0.17	0.001
<b>Insulin<sub>AUC</sub></b>					
Median (95% CI), uU/ml × min	-28.9 (-73.9 to -27.9)	-44.7 (-76.7 to -28.5)	-16.3 (-48.8 to 10.4)	-31.7 (-69.1 to 5.7)	1.7 (-31.4 to 34.8)
No. of subjects	95	95	98	0.15	0.32
<b>HOMA-β</b>					
Median (95% CI), %	5.7 (-7.8 to 40.1)	-21.2 (-60.6 to 15.6)	-8.5 (-39.3 to 24.2)	23.7 (-15.8 to 63.3)	38.6 (-6.0 to 83.3)
No. of subjects	97	96	98	0.10	0.004
<b>C-peptide</b>					
Median (95% CI), ng/ml	-0.0 (-0.2 to -0.0)	-0.1 (-0.1 to -0.0)	-0.0 (-0.1 to 0.0)	-0.1 (-0.2 to 0.0)	-0.0 (-0.2 to 0.1)
No. of subjects	96	96	97	0.48	0.65
<b>HbA1C</b>					
Median (95% CI), %	0.0 (-0.1 to 0.1)	0.0 (-0.1 to 0.0)	0.0 (-0.0 to 0.0)	-0.0 (-0.1 to 0.1)	0.1 (-0.0 to 0.1)
No. of subjects	97	95	96	0.95	0.10
<b>LH/FSH</b>					
Median (95% CI)	0.1 (-0.1 to 0.6)	-0.0 (-0.2 to 0.3)	0.1 (-0.0 to 0.5)	0.0 (-0.4 to 0.4)	0.2 (-0.2 to 0.6)
No. of subjects	96	91	93	0.85	0.40
<b>Total T</b>					
Median (95% CI), ug/l	0.1 (-0.1 to 0.2)	-0.2 (-0.3 to 0.1)	0.1 (-0.1 to 0.2)	0.0 (-0.2 to 0.3)	0.2 (-0.1 to 0.4)
No. of subjects	95	93	92	0.64	0.09
<b>FAI</b>					
Median (95% CI)	-0.3 (-1.0 to 0.6)	-0.9 (-2.4 to -0.2)	-0.4 (-1.4 to 0.3)	0.4 (-0.7 to 1.5)	1.1 (-0.2 to 2.5)
No. of subjects	93	91	89	0.45	0.13
<b>Acne score</b>					
Mean (95% CI)	-0.2 (-0.3 to -0.0)	-0.1 (-0.3 to 0.1)	-0.2 (-0.3 to -0.0)	0.0 (-0.2 to 0.2)	-0.0 (-0.3 to 0.2)
No. of subjects	97	97	98	0.92	0.69
<b>Hirsutism score</b>					
Mean (95% CI)	-0.2 (-0.3 to 0.0)	-0.1 (-0.2 to 0.0)	-0.1 (-0.3 to 0.0)	-0.0 (-0.3 to 0.2)	-0.1 (-0.3 to 0.1)
No. of subjects	97	97	98	0.78	0.43

<sup>a</sup>Between-group comparisons were carried out by either Student's t-test or Mann-Whitney U test. All tests were two-sided, and a P-value <0.05 was considered significant.

### Supplementary Table SIV Records of metformin use in participants.

Metformin consumption	No. of women (%)
<50%	11 (9.6%)
50–69%	18 (15.8%)
70–89%	14 (12.3%)
≥90%	71 (62.3%)
Dose adjustment of metformin	
Once a day (0.5 g)	10 (8.8%)
Twice a day (1.0 g)	32 (28.1%)
Three times a day (1.5 g)	72 (63.2%)

### Adverse events

メトホルミン群では、下痢、悪心、食欲低下、倦怠感、嘔吐、胃不快感などの消化器症状が頻繁にみられた（頻度はそれぞれ 31.6%, 13.2%, 11.4%, 8.8%, 14.0%, 8.8%）。あざは鍼治療群で多かった。

**Table IV Adverse events experienced by the participants.**

Event	True acupuncture	Sham acupuncture	Sham acupuncture	P-value*	
	+ Placebo (True acupuncture) No. of women (%)	+ Metformin (Metformin) No. of women (%)	+ Placebo (Sham acupuncture) No. of women (%)	True acupuncture versus Sham acupuncture	True acupuncture versus Metformin
<b>At 4 months after baseline visit</b>					
Total no. of subjects	114	114	114		
Serious adverse event <sup>†</sup>					
Calculous cholecystitis <sup>‡</sup>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1.00	1.00
High fever syncope <sup>§</sup>	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1.00	1.00
Tuberculosis <sup>  </sup>	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.00	1.00
Other adverse event					
Diarrhea	2 (1.8%)	36 (31.6%)	2 (1.8%)	1.00	0.000
Nausea	4 (3.5%)	15 (13.2%)	2 (1.8%)	0.68	0.008
Loss of appetite	0 (0.0%)	13 (11.4%)	0 (0.0%)	1.00	0.000
Fatigue	1 (0.9%)	10 (8.8%)	1 (0.9%)	1.00	0.005
Vomiting	1 (0.9%)	16 (14.0%)	0 (0.0%)	1.00	0.000
Stomach discomfort	1 (0.9%)	10 (8.8%)	1 (0.9%)	1.00	0.005
Dizziness	3 (2.6%)	8 (7.0%)	3 (2.6%)	1.00	0.12
Abnormal vaginal bleeding	1 (0.9%)	3 (2.6%)	0 (0.0%)	1.00	0.61
Hyperthyroidism <sup>¶</sup>	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1.00	1.00
Bruising	17 (14.9%)	5 (4.4%)	5 (4.4%)	0.007	0.007
<b>At 7 months after baseline visit</b>					
Total no. of subjects	97	91	93		
Diarrhea	2 (2.1%)	2 (2.2%)	4 (4.3%)	0.68	1.00
Stomach discomfort	0 (0.0%)	1 (1.1%)	3 (3.2%)	0.25	1.00
Abnormal vaginal bleeding	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1.00	1.00
Hypertension <sup>#</sup>	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1.00	1.00

\*Between-group comparisons were carried out by either the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test. All tests were two-sided, and a P-value <0.05 was considered significant.

<sup>†</sup>A serious adverse event was defined as any event that was fatal, immediately life-threatening, or permanently disabling; any event that required hospitalization; or any event that was considered to be serious by the principal investigator at each center.

<sup>‡</sup>This event led to hospitalization and surgery.

<sup>§</sup>A subject in the metformin group developed high fever and syncope owing to cervical lymph node enlargement, which led to hospitalization, and the subject withdrew after discharge because she refused to continue treatment.

<sup>||</sup>In the true acupuncture group, a patient withdrew during the treatment because of tuberculosis.

<sup>¶</sup>In the metformin group, one subject lost 12.5 kg of weight during treatment and then dropped out after a diagnosis of hyperthyroidism.

<sup>#</sup>The subject was diagnosed with hypertension during the follow-up period and treated with antihypertensive drugs.

## ▷Discussion

PCOS および IR を有する女性に対して、今回の研究では、鍼治療がメトホルミンや偽鍼治療よりも HOMA-IR を評価項目としたインスリン感受性の改善に効果的であるという仮説は立証できなかったが、いずれの群も 4 ヶ月の治療で HOMA-IR が改善した。鍼治療は 4 ヶ月の治療でほか 2 群と比較してグルコース AUC や FPG を減少させたが、フォローアップの 7 ヶ月後には効果が失われていた。

有害事象の発生率はメトホルミン群で高く、下痢が最も多かった。あざは鍼治療群で最も多かった。

ただし各群の約 80%にはアンドロゲン過剰がなかったため、本研究の結果がアンドロゲン過剰型 PCOS には適応できない可能性を示唆している。

インスリン感受性評価のゴールドスタンダードは、高インスリン正常血糖クランプであるが、費用と時間がかかる上に、特別な機器と熟練した技師を必要とし、患者の受け入れも容易ではない。HOMA-IR は、臨床試験における IR 評価の一般的なマーカーであり、FPG および FINS によって IR および膵島 B 細胞機能を特定するための間接的だが非侵襲的な検査である。HOMA-IR の感度・特異度・精度はグルコースクランプによる糖代謝率と比較した場合、それぞれ 86.4%、71.4%、82.8%であった。HOMA-IR の測定は、インスリン感受性を評価するために、患者にも受け入れやすく、それゆえに本研究では HOMA-IR を使用して、PCOS および IR の女性に対する治療効果を評価した。

鍼治療は肥満や 2 型糖尿病の制御に影響を与えうるインスリン感作物質であると考えられている。この研究では鍼治療が以前の非ランダム化試験の結果と同様に HOMA-IR を低下させることを証明したが、メトホルミンや偽鍼治療と比較して優位性はなかった。鍼治療はメトホルミンや偽鍼治療と比較して、グルコース AUC および FPG を減少させることにより糖代謝を改善した。これは 2 型糖尿病のリスクを低下させる可能性がある。

鍼治療および偽鍼治療はほかの研究でも使用されているプロトコルに従った。偽鍼治療では、肩と上腕に 5mm 未満の深さで鍼を挿入し、擬似電気刺激装置に接続し、手動刺激は行わなかった。鍼灸師は熟練しており、少なくとも 5 年以上の臨床経験があった。すべての鍼灸師は研究のために特別に訓練を受けており、鍼治療群と偽鍼治療群での差はなかったと考えている。

研究中の身体活動の評価には IPAQ を使用した。治療開始前、4 ヶ月後、7 ヶ月後のいずれの時期でも各群の身体活動量に有意差はなかった。

皮下出血によるあざは鍼治療群で最も多かったが、以前の研究と同様に長期的な有害事象は発生しなかった。メトホルミン群は鍼治療群よりも消化器系の副作用の発生率が高かったことから、鍼灸治療は PCOS の女性にとってリスクの低い非薬物療法である可能性がある。

本研究にはいくつかの制限がある。第一にサンプルサイズの不足である。前研究などからは、4 ヶ月の鍼治療を行うことで HOMA-IR を 25%低下させると予測しており、鍼治療群と偽鍼治療群の変化の差は 20%であると予測していたが、実際には 6%であったことから、本研究の規模では不足している可能性がある。

第二に、研究期間中に避妊を勧めたにもかかわらず、31 名が妊娠し、その後の血液検査を受けなかった。代謝状態が改善した女性は排卵を再開して妊娠に至る可能性があるが、分析から除外されたため、バイアスがかかる可能性がある。

また、本研究の焦点は生殖に関する指標ではないため、2 ヶ月間月経がない場合は消退出血のために黄体ホルモンを投与した者もあり、月経および排卵のパターンを評価することはできなかった。

また、統計手法は群間比較を用いた本研究の目的に沿ったものであったが、プロトコルに分散分析や Kruskal-Wallis 検定が予め指定されていたことが乖離の原因である。

さらに一般的に PCOS の女性は中医学に基づき個人に合った鍼治療を受けていた。

しかし、本研究の鍼治療プロトコルは固定されており、他の疾患の治療で報告されているように、個人に適したプロトコルを用いる方が効果的かもしれない。

▷**Conclusion**

本研究では、鍼治療がメトホルミンや偽鍼治療と比較して、有意に HOMA-IR を改善することは証明できなかった。